

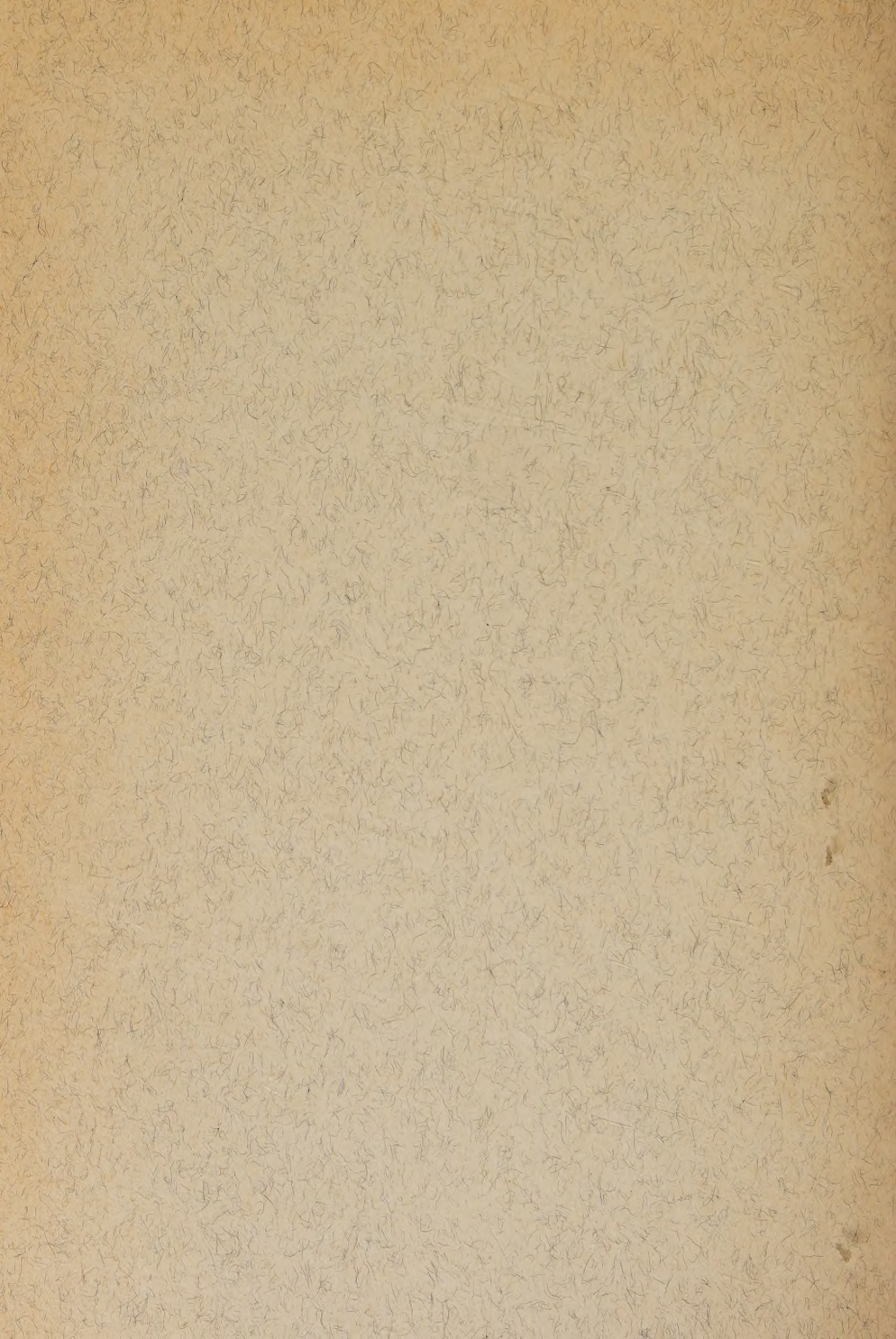
Mainz 1976

UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKUNG VON NATRIUMBICARBONAT
UND THAM AUF FUNKTION UND STOFFWECHSEL
DES ISOLIERTEN MEERSCHWEINCHENHERZENS BEI
METABOLISCHER AZIDOSE

Werner Taubert

1976

Mainz 1975



Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Mainz

UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKUNG VON NATRIUMBICARBONAT
UND THAM AUF FUNKTION UND STOFFWECHSEL
DES ISOLIERTEN MEERSCHWEINCHENHERZENS BEI
METABOLISCHER AZIDOSE

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Werner Taubert
aus
Landau/Pfalz

Mainz 1975



Fachbereichsdekan:

Prof. Dr. P. Klein

Referent:

Prof. Dr. R. Krebs

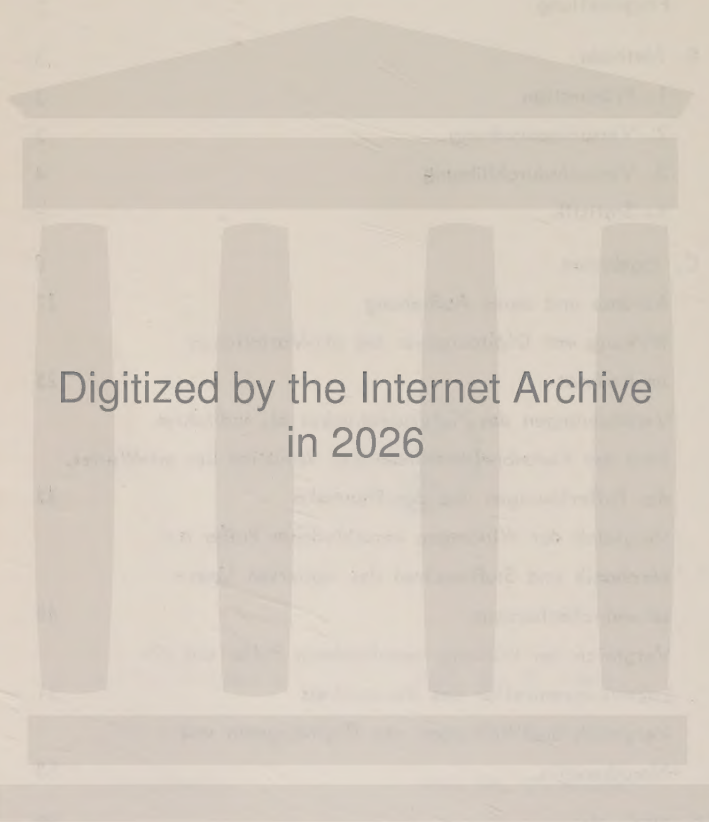
Korreferent:

Prof. Dr. U. Wollert

Tag der mündlichen Prüfung: 5. Mai 1976

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	i
Fragestellung	2
B. Methode	3
1. Präparation	3
2. Versuchsanordnung	3
3. Versuchsdurchführung	4
4. Statistik	6
C. Ergebnisse	8
Azidose und deren Aufhebung	17
Wirkung von Digitoxigenin bei pH-Variationen im Perfusat	25
Veränderungen des Perfusionsdruckes als indirektes Maß des Koronarwiderstandes bei Variation des pH-Wertes, der Pufferlösungen und der Pharmaka	45
Vergleich der Wirkungen verschiedener Puffer auf Mechanik und Stoffwechsel des isolierten Meer- schweinchenherzens	45
Vergleich der Wirkung verschiedener Puffer auf die Lactatkonzentration des Herzmuskels	51
Vergleich der Wirkungen von Digitoxigenin und Noradrenalin	53
D. Diskussion	58
E. Zusammenfassung	67
F. Literatur	69



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A. EINLEITUNG

Störungen des Säure-Basenhaushaltes stellen eine ernste Beeinträchtigung der Körperfunktionen dar.

Die Auswirkungen einer metabolischen Azidose, als eine der häufigsten und klinisch wichtigsten Störung des Säure-Basenhaushaltes betreffen den intra- und extrazellulären Elektrolythaushalt (TOBIN, 1958), die Kontraktionsfähigkeit des Herzens (LEON, 1973) und den Einfluß der Katecholamine auf das Herz (SCHAER, 1973). Über die zugrunde liegenden Mechanismen gibt es außer einigen experimentell untermauerten Hypothesen (SCHWARTZ, 1972; SAFER et DAVIES, 1973) keine entgültige Aufklärung.

Die Ansichten bezüglich therapeutischer Maßnahmen zur Aufhebung der Wirkung der Azidose auf das Myocard gehen weit auseinander. Sie reichen von der Gabe von α - und β -mimetisch wirkenden Substanzen über Digitalis- und Glucagongabe bis hin zur Anwendung von Steroiden (van ZWIETEN, 1973). Auffallend in den Untersuchungen ist auch die Stellung der Puffersubstanzen. Sie werden nur kurz am Rande gestreift, ohne daß Hinweise auf mögliche unterschiedliche Einflüsse der Puffer allein oder in Wechselwirkung mit anderen Pharmaka angegeben werden.

Zum Ausgleich metabolischer Azidosen werden in der Literatur vor allem Natriumbicarbonat und THAM empfohlen (NAHAS, 1962; HENSCHLER, 1963; RIETBROCK et al., 1968). Die Bevorzugung von Natriumbicarbonat ist vor allem auf die zum Teil gravierenden Nebeneffekte des Trispuffers, wie Atemdepression, Hypokaliämie und Hypoglykämie zurückzuführen (HENSCHLER, 1963). Andererseits ist aus in-situ Versuchen an Hunden bekannt, daß THAM den coronaren Durchfluß und die Kontraktionskraft des Myocards steigert, ohne gleichzeitig den aktuellen Blutdruck und das Schlagvolumen zu vergrößern

(WANG et al., 1968). Dagegen soll nach Angaben des gleichen Autors Natriumbicarbonat zwar den coronaren Perfusionsdruck steigern, nicht jedoch den intraventrikulären Druck. Für den Trispuffer konnte gezeigt werden, daß er die in der Azidose erhöhte Ansprechbarkeit auf Katecholamine normalisiert (NAHAS, 1962).

Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit sollte daher der Einfluß des Natriumbicarbonates zunächst auf den intraventrikulären Druck bei unverändertem pH untersucht werden. Ein weiteres Ziel der Untersuchung bestand darin, Hinweise auf die Auswirkungen einer Azidose auf die Funktion und den Stoffwechsel des Herzens zu gewinnen. Darüber hinaus sollte die Ansprechbarkeit der Veränderungen unter Azidose am Herzen durch Natriumbicarbonat und Tris-Puffer im Vergleich zur Korrektur des Säure-Basen Haushaltes durch Zugabe von Hydroxyl-Ionen untersucht werden. Schließlich sollte der Frage der Wirksamkeit von Herzglykosiden und Noradrenalin unter Azidose sowie nach deren Korrektur durch die verschiedenen Puffersubstanzen nachgegangen werden.

B. METHODE

1. Präparation

Als Versuchstiere dienten Meerschweinchen beiderlei Geschlechts, die zwischen 250-300 g wogen. Sie erhielten das Trockenfutter "Altromin" und Wasser ad libitum.

Zehn Minuten vor Präparationsbeginn wurden die Tiere mit Heparin (Vetren, Fa. Promonta) 10mg/kg i.p. heparinisiert. In Äthernarkose mußte rasch der Thorax eröffnet werden, Aorta ascendens und A.pulmonalis kanüliert und während der Präparation mit Gas (80% Sauerstoff, 20% Stickstoff gesättigter und abgekühlter (4° C) Tyrode (in mM/l: Na^+ 149,0; K^+ 5,4; Ca^{2+} 0,9; Mg^{2+} 1,05; Cl^- 145,0; H_2PO_4 0,42; NaHCO_3 11,9; Glucose 11,9; EDTA 0,5;) über die Aorta nach Langendorff perfundiert werden. Nach Unterbinden der übrigen Gefäße (Venae cavae sup. et inf., Venae pulmonales) und Anschluß des Herzens an die Versuchsanordnung wurde das Präparat mit biphasischen Rechteckimpulsen (180/min., Dauer 4 msec., 60 V) gereizt (Grass-Stimulator SM-6).

2. Versuchsanordnung

Aus einem graduierten Glaszylinder wurde kontinuierlich mit Hilfe einer Schlauchpumpe (Fa. Desaga, Heidelberg) gesättigte Perfusionsflüssigkeit angesaugt, durch einen Filter gepreßt (Millipore Praefilter A 25) und anschließend in Wärmeschlangen auf 32°C eingestellt. Über einen Zulauf strömte die Tyrodelösung mit konstanter Geschwindigkeit (10ml/min.) über die Aorta in die Koronargefäße.

Zur Bestimmung des O_2 -Verbrauches wurde ein konstantes Volumen von 2 ml/min des Koronarperfusats mittels einer Schlauchpumpe über Glasröhrenzuleitungen durch eine polarographische Meßanordnung

(KLAUS et al., 1968) geleitet.

Vor Beginn eines jeden Versuches mußte die Empfindlichkeit und Einstellgeschwindigkeit der Platin-Elektroden mittels Tyrodelösung mit bekanntem Sauerstoffgehalt (80% bzw. 21%) überprüft werden (KREBS, 1966). Nach dem gleichen Verfahren konnte das polarographische Meßsystem während und nach den einzelnen Versuchen überprüft und gegebenenfalls Empfindlichkeit und Einstellgeschwindigkeit des Systems neu eingestellt werden.

Nachdem sich ein konstanter O_2 -Verbrauch unter Kontrollbedingungen, d.h. pH 7,4, Tyrode ohne Bicarbonat, die mit 80% O_2 und 20% N_2 äquilibriert war, eingestellt hatte, ließ sich der zeitliche Verlauf des Sauerstoffpartialdruckes kontinuierlich bestimmen und fortlaufend auf einen Galvanometerschreiber (Micrograph, Fa. Kipp & Zonen, Delft) aufzeichnen.

Der Perfusionsdruck als Maß des Koronarwiderstandes konnte über eine in die Aorta ascendens eingeschobene Kanüle mit einem geeichten Hg-Manometer gemessen werden.

In den linken Ventrikel wurde ein durch eine Kanüle mit einem Statham-Druckumwandler 23 Db (Fa. Hellige, Freiburg) verbundenen Gummiballon zur kontinuierlichen Registrierung des intraventrikulären Druckes eingeführt. Der intraventrikuläre Druck wurde fortlaufend auf einem Lichtschreiber (Helcograph 7-200, Fa. Hellige, Freiburg) aufgezeichnet. Die Kontraktionskraftgeschwindigkeit ließ sich infolge Aufdehnung der Druckkurven durch Erhöhung der Papiervorschubgeschwindigkeit für eine Einzelkontraktion ausmessen und in mm/sec. umrechnen.

3. Versuchsdurchführung

Zunächst war der Einfluß einer zweistündigen Perfusion mit normaler, carbogengesättigter Tyrode (pH 7,4) auf die Kontraktilität des Herzmuskels zu prüfen.

In einer folgenden Versuchsreihe sollten die Herzen einer alternierenden Perfusion unterworfen werden, einmal mittels normaler, carbogengesättigter Tyrode (pH 7,4), dann mit Tyrode ohne Bicarbonat (pH 7,4), die ein Gemisch aus 80% Sauerstoff und 20% Stickstoff durchperlte.

Diesen Vorversuchen schlossen sich Versuche mit verschiedenen pH-Werten (pH 7,4 - pH 6,8 - pH 7,1 - pH 7,4) während eines Versuches an.

In einer ersten Versuchsserie durchströmte Tyrode ohne Bicarbonat (Ausgangs-pH 7,4) die Herzen. Zur Erzeugung einer Azidose wurde mit bicarbonatfreier Tyrode (pH 4,40) unter Benutzung eines pH-Meters (pH-Meter 39, Wissenschaftliche Werkstätte, D 812 Weilheim) auf pH 6,8 hinabtitriert und daran anschließend stufenweise von pH 6,8 über 7,1 auf pH 7,4 hinauftitriert und zwar getrennt in den einzelnen Versuchsreihen mit: NaOH (0,5n) THAM ($5,4 \times 10^{-2}$ M/l) und NaHCO_3 (0,60 M/l).

Am Ende jeder pH-Stufen Einstellung ließ sich im Äquilibrium der pH-Wert in der aus dem Herzen heraustropfenden Tyrodelösung bestimmen.

In einer zweiten Versuchsserie durchströmte die Herzen - wie oben - zunächst bicarbonatfreie Tyrode (pH 7,4). Nach Einstellen eines Gleichgewichtszustandes und nach Zugabe von $2,77 \times 10^{-7}$ M/l Digitoxigenin zur Tyrode wurde das neue Äquilibrium abgewartet. Danach konnten unter Aufrechterhaltung der vorgenannten Digitoxigeninkonzentration analog der ersten Versuchsserie die verschiedenen pH-Stufen mittels der drei Pufferlösungen eingestellt werden.

In einer letzten Versuchsreihe sollten in jeder pH-Stufe -nach Äquilibration mittels einer Infusionspumpe 5×10^{-8} M/l Noradrenalin (standardisiert mit 50 mg/l Ascorbinsäure als Oxidationsschutz, LÖFFELHOLZ et al., 1970) über sechs Minuten direkt in den Zulauf

vor das Herz infundiert werden. Die Anwendung der Pufferlösungen erfolgte nach dem in der ersten Versuchsserie genannten Schema.

Zu allen Versuchen - ausgenommen den Vorversuchen - wurden in den einzelnen pH-Stufen folgende Parameter gemessen: maximaler intraventrikulärer Druck (P_{max}), Geschwindigkeit des Kontraktionskraftanstieges und -abfalls (dp/dt_c , dp/dt_r), Anstiegs- und Erschlaffungszeit ($t_1/msec$, $t_2/msec$), Gesamtkontraktionszeit ($t_{ges}/msec$), Sauerstoffverbrauch ($\mu l O_2/min/gFG$), Koronarwiderstand pCO (mmHg), Ein- und AusgangspH (pH_E , pH_A).

Nach Bestimmung des Herzgewichtes am Ende jeden Versuches wurden ca. 100mg (Feuchtwicht) Gewebe für 24 Stunden im Trockenschrank ($100^\circ C$) bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und anschließend wieder gewogen (Trockengewicht).

Zur enzymatischen Bestimmung der Lactatkonzentration im Herzmuskel wurde dem Gewebe 1,5 ml Perchlorsäure/g Herzmuskel zugesetzt, anschließend homogenisiert (Ultra Thurrax, Fa. Braun) und zentrifugiert (5 Min., 2000 U/min.).

In dem Überstand wurde das Muskellactat nach der Methode von Hohorst (1962) bestimmt (Testansätze: Fa. Böhringer & Söhne, Mannheim. Photometer: Fa. Eppendorf; Filter 366 nm). Die Lactatkonzentration wurde dann unter Bezug auf das Herzgewicht in nM/g FG umgerechnet.

4. Statistik

Der statistischen Aufbereitung des Zahlenmaterials diene zunächst die Berechnung der Mittelwerte ($\bar{x}$) und der Standardabweichungen (s_x) aus den Einzelmeßwerten der Parameter auf den verschiedenen pH-Stufen. Für den Vergleich gepaarter Ergebnisse, wie z.B. Parametervergleich zwischen den einzelnen pH-Stufen

innerhalb einer Versuchsgruppe konnte der Vorzeichen-Rang Test von WILCOXON bei nicht normal verteilten Differenzen benutzt werden (SACHS, 1973; DIEM und LENTNER, 1975) während für den verteilungsunabhängigen Vergleich zweier unabhängiger Stichproben, z.B. Parametervergleich auf demselben pH-Niveau zwischen zwei Versuchsgruppen der U-Test von WILCOXON, MANN und WHITNEY herangezogen wurde. Zur Untersuchung eines verteilungsunabhängigen Vergleiches mehrerer abhängiger Stichproben wurde die von FRIEDMANN entwickelte Rangvarianzanalyse benutzt (SACHS, 1973). Der Prüfung eines funktionalen Zusammenhanges zwischen zwei Einflußgrößen diente die Regressionsanalyse, die die Abhängigkeit einer Zielgröße y von der unabhängigen Variablen x aufzeigt.

C. ERGEBNISSE

Kontrollbedingungen

Eine zunächst durchgeführte Prüfung der Güte der Präparate ergab keinen statistisch signifikanten Einfluß ($p = 0,1$; $n = 6$) der Versuchsdauer auf den intraventrikulären Druck, den Sauerstoffverbrauch und den relativen Wirkungsgrad bei Perfusion der Herzen mit bicarbonathaltiger, carbogenäquilibrierter Tyrode ($\text{pH } 7,4$) (Tab. 1) über 120 Minuten.

Tab. 2 zeigt das Verhalten des intraventrikulären Druckes bei alternierender Perfusion mit bicarbonathaltiger und bicarbonatfreier Tyrode. Dabei konnten unter beiden Bedingungen keine signifikanten Abweichungen ($p = 0,1$; $n = 6$) der Meßergebnisse zwischen Versuchsanfang und -ende festgestellt werden. Bei Vergleich der beiden Perfusionsmedien hinsichtlich ihrer Wirkung auf den intraventrikulären Druck ließ sich eine Drucksenkung durch bicarbonatfreie Tyrode (Abb. 1) erkennen.

Der Sauerstoffverbrauch der Herzen ließ unter beiden Perfusionslösungen keine Abhängigkeit von der Versuchsdauer erkennen ($p = 0,1$; $n = 6$). Er betrug bei Perfusion mit Normaltyrode zu Versuchsbeginn (1) $72 \pm 4 \text{ } \mu\text{O}_2/\text{gFGmin}^{-1}$, zu Versuchsende $79 \pm 7 \text{ } \mu\text{O}_2/\text{gFGmin}^{-1}$ ($n = 6$). Bei Perfusion mit bicarbonatfreier Tyrode wurden zu Versuchsanfang $39 \pm 6 \text{ } \mu\text{O}_2/\text{gFGmin}^{-1}$, zu Versuchsende $41 \pm 7 \text{ } \mu\text{O}_2/\text{gFGmin}^{-1}$ gemessen. Entsprechend dem Verhalten von P_{max} lag der Sauerstoffverbrauch, der mit bicarbonatfreier Tyrode durchströmten Herzen unter dem mit Normaltyrode perfundierten Herzen.

Versuchszeit- punkt (Min.)	$P_{\max}$	Q_{O_2}	NE
0.	79 ± 2	50 ± 7	$1,7 \pm 0,3$
15.	82 ± 2	55 ± 8	$1,6 \pm 0,3$
30.	79 ± 7	52 ± 8	$1,7 \pm 0,4$
45.	79 ± 7	53 ± 5	$1,5 \pm 0,2$
60.	78 ± 7	52 ± 5	$1,5 \pm 0,2$
75.	78 ± 7	56 ± 5	$1,4 \pm 0,2$
90.	75 ± 8	55 ± 6	$1,4 \pm 0,2$
105.	73 ± 7	55 ± 6	$1,4 \pm 0,2$
120.	71 ± 7	56 ± 5	$1,3 \pm 0,13$

Tabelle 1:

Der Einfluß einer zweistündigen Perfusion mit bicarbonat-
haltiger, carbogentäquilibrierter Tyrode (pH 7,4) auf den
intraventrikulären Druck ($P_{\max}$ in mmHg), Sauerstoffver-
brauch ($Q_{O_2} \sim 10_2 / gFGmin^{-1}$) und den relativen Wirkungs-
grad (NE) sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und ihre mittlere
Fehler ($s_{\bar{x}}$), der im Abstand von 15 Minuten gemessenen
Parameter aus 6 Einzelversuchen.

	norm. Tyrode	Tyrode o. Na HCO ₃
I ₁	63 ± 10	
II ₁		19 ± 1
I ₂	59 ± 5	
II ₂		18 ± 1
I ₃	55 ± 4	
II ₃		17 ± 1
I ₄	50 ± 6	

Tabelle 2:

Verhalten des intraventrikulären Druckes ($P_{\max}$ in mmHg)
bei alternierender Perfusion der Herzen mit Normaltyrode (I)
(Dauer der Einzelperfusionen jeweils 25 Minuten) und
bicarbonatfreier Tyrode (II) (Dauer der Einzelperfusionen
jeweils 25 Minuten) über die Versuchsdauer (210 Minuten).
Angabegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere
Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus 6 Einzelversuchen.

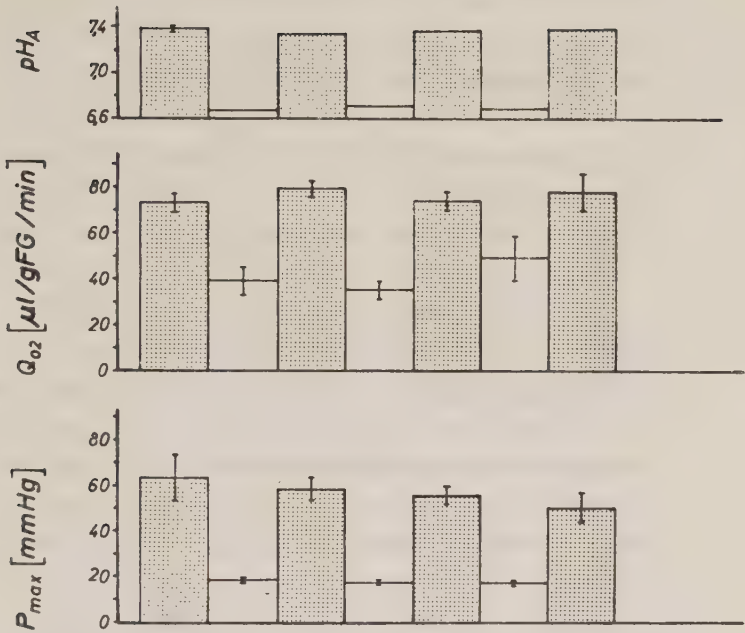


Abb. 1

Das Verhalten des intraventrikulären Druckes (P_{max} in mmHg), des Sauerstoffverbrauches (Q_{O_2} in $\mu l/gFGmin^{-1}$) und des pH-Wertes des Effluates (pH_A) bei alternierender Perfusion der Herzen mit Normaltyrode (Rasterung) (Dauer der Einzelperfusionen jeweils 25 Minuten) und mit bicarbonatfreier Tyrode (Dauer der Einzelperfusionen jeweils 25 Minuten) über die Versuchsdauer (210 Minuten).

Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus 6 Einzelversuchen.

Auch die Geschwindigkeiten der Herzmuskelkontraktion erfuhren keine Veränderung über die Versuchsdauer (Tab. 3). Dem Absinken von $P_{\max}$ um 70% und des Sauerstoffverbrauches um 46% unter bicarbonatfreier gegenüber bicarbonathaltiger Tyrode entsprach ein Abfall der Druckanstiegsgeschwindigkeit um 67% und der Erschlaffungsgeschwindigkeit um 73% gegenüber den Ausgangswerten unter Normaltyrode. Die Prüfung eines Zusammenhanges zwischen intraventrikulärem Druck und dp/dt_c bzw. dp/dt_r ergab sowohl unter Normaltyrode ($r_c = 0,90$; $b_c = 1,10 \cdot r_r = 0,96$; $b_r = 1,41$) als auch unter bicarbonatfreier Tyrode ($r_c = 0,96$; $b_c = 1,31 \cdot r_r = 0,91$; $b_r = 1,38$) positive Korrelationen. Die Parallelität des Anstieges der Regressionsgeraden lassen den Schluß zu, daß Veränderungen von dp/dt_c bzw. dp/dt_r von entsprechenden Änderungen des intraventrikulären Druckes begleitet werden. Entsprechend der parallelen Verminderung der mechan. Parameter bleiben die Zeit der Anpassungsphase (TPF) und die Erschlaffungszeit (RT) der Herzen konstant. (Tab. 4)

Die Veränderungen der Mittelwerte bei den verschiedenen Untersuchungszeiten lassen bezüglich des relativen Wirkungsgrades der Herzkontraktion unter normaler und bicarbonatfreier Tyrode über die Versuchsdauer keine signifikanten Abweichungen ($p \approx 0,1$ $n = 6$) von den Ausgangswerten erkennen. Ein Vergleich der beiden Perfusionsmedien bei Versuchsbeginn und -ende ergibt auffällig höhere Werte bezüglich des relativen Wirkungsgrades mit bicarbonathaltiger Tyrode gegenüber der bicarbonatfreien Lösung. ($p \approx 0,05$ $n = 6$) (Tab. 5).

Der pH-Wert sank unter Einwirkung von bicarbonatfreier Tyrode um 0,58 pH Einheiten auf pH 6,8 gegenüber der normalen Tyrode ab. Jedoch blieben die pH-Werte des Effluates unter beiden Perfusionsmedien über die Versuchsdauer unverändert. ($p = 0,05$ $n = 6$) (Tab. 6, Abb. 1).

	dp/dt_c		dp/dt_r	
	normal Tyrode	Tyrode o. NaHCO ₃	normal Tyrode	Tyrode o. NaHCO ₃
I ₁	786 ± 148		669 ± 120	
II ₁		265 ± 52		182 ± 11
I ₂	736 ± 74		654 ± 83	
II ₂		222 ± 13		170 ± 11
I ₃	716 ± 72		625 ± 75	
II ₃		236 ± 22		140 ± 10
I ₄	639 ± 95		583 ± 102	

Tabelle 3:

Veränderung von Anspannungs- (dp/dt_c) und (dp/dt_r) (in mmHg/sec) bei alternierender Perfusion mit Normal-tyrode (I) (Dauer der Einzelperfusionsen jeweils 25 Minuten) und bicarbonatfreier Tyrode (II) (Dauer der Einzelperfusionsen jeweils 25 Minuten) über die Versuchsdauer (210 Minuten). Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler aus 6 Einzelversuchen.

	TPF		RT	
	normal Tyrode	Tyrode o. NaHCO_3	normal Tyrode	Tyrode o. NaHCO_3
I ₁	131 $\pm$ 5		166 $\pm$ 4	
II ₁		132 $\pm$ 4		160 $\pm$ 2
I ₂	138 $\pm$ 4		162 $\pm$ 4	
II ₂		131 $\pm$ 2		165 $\pm$ 1
I ₃	137 $\pm$ 3		161 $\pm$ 3	
II ₃		129 $\pm$ 0,1		172 $\pm$ 3
I ₄	138 $\pm$ 5		170 $\pm$ 2	

Tabelle 4:

Wirkung einer alternierenden Perfusion mit normaler (I) (Dauer der Einzelperfusionen jeweils 25 Minuten) und bicarbonatfreier Tyrode (II) (Dauer der Einzelperfusionen jeweils 25 Minuten) auf die Zeit der Kontraktions (TPF)- und Erschlaffungsphase (RT) (in msec) über die Versuchsdauer (210 Minuten).

	normal Tyrode	NE Tyrode o. NaHCO_3
I ₁	0,88 ± 0,15	
II ₁		0,55 ± 0,11
I ₂	0,74 ± 0,07	
II ₂		0,55 ± 0,10
I ₃	0,75 ± 0,09	
II ₃		0,41 ± 0,07
I ₄	0,66 ± 0,08	

Tabelle 5:

Veränderungen des relativen Wirkungsgrades (NE)
des isolierten Meerschweinchenherzens bei alternierender
Perfusion mit normaler (I) (Dauer der Einzelperfusionen
jeweils 25 Minuten) und bicarbonatfreier Tyrode (II)
(Dauer der Einzelperfusionen jeweils 25 Minuten) über
die Versuchsdauer (210 Minuten). Die Mittelwerte ($\bar{x}$) und
deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) wurden aus 6 Einzelversuchen
errechnet.

	normal Tyrode	Tyrode o. NaHCO_3
I ₁	$7,39 \pm 0,07$	
II ₁		$6,67 \pm 0,03$
I ₂	$7,36 \pm 0,05$	
II ₂		$6,71 \pm 0,01$
I ₃	$7,36 \pm 0,05$	
II ₃		$6,69 \pm 0,03$
I ₄	$7,38 \pm 0,05$	

Tabelle 6:

Einfluß einer alternierenden Perfusion mit normaler (I)
(Dauer der Einzelperfusionen jeweils 25 Minuten) und
bicarbonatfreier Tyrode (II) (Dauer der Einzelperfusionen
jeweils 25 Minuten) auf den pH-Wert der Effluat des
isolierten Meerschweinchenherzen über die Versuchsdauer
(210 Minuten).

Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere
Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus 6 Einzelversuchen.

Perfusion der Herzen mit bicarbonathaltiger, carbogendäquilibrierter Tyrode (pH 7,4) bzw. bicarbonatfreier Lösung (pH 7,4) ließ den Perfusionsdruck als indirektes Maß des Koronarwiderstandes von 50 ± 2 mmHg auf 70 ± 5 mmHg bzw. von 56 ± 10 mmHg auf 67 ± 8 mmHg ansteigen. Ein Vergleich der Mittelwerte gebildet aus der Differenz der 15-Minuteneinzelwerte erbrachte keinen auffälligen Unterschied zwischen Versuchsbeginn und -ende. ($p \leq 0,05$ $n=6$).

Azidose und deren Aufhebung

Eine Veränderung des pH-Wertes von 7,4 auf 6,8 führte zu einer Verminderung der intraventrikulären Druckentwicklung um 55% (Tab. 7, Abb. 2). Dagegen wurde der Sauerstoffverbrauch nur um 25% gegenüber der Ausgangslage reduziert.

Daraus resultiert ein statistisch auffälliger Abfall des relativen Wirkungsgrades um 33% ($p \leq 0,05$) (Abb. 2). Entsprechend den Veränderungen von $P_{\max}$ ergab sich sowohl für dp/dt_c als auch dp/dt_r unter Kontrollbedingungen ein Abfall um etwa 50% (Tab. 8). Wegen der Parallelität in der Verminderung der mechanischen Parameter blieben sowohl die Zeit für die Kontraktionsphase als auch der Erschlaffungsphase konstant (Tab. 9). Dem Absinken des pH-Wertes der bicarbonatfreien Perfusionslösung von 7,4 auf 6,8 um 0,6 pH-Einheiten entsprachen im venösen Effluat eine Verschiebung um etwa 0,3 pH-Einheiten auf pH 6,3 (Tab. 10, Abb. 3).

Die Anhebung des pH-Wertes im Perfusionsmedium auf 7,1 führte unter allen Puffern zur Steigerung des intraventrikulären Druckes auf Werte, die nicht mehr signifikant von den bei pH 7,4 gemessenen Werten verschieden waren (Tab. 7, Abb. 2) (NaOH: $p \leq 0,1$ $n=6$; Tris: $p \leq 0,1$ $n=7$; HCO_3 : $p \leq 0,1$ $n=6$). Im Unterschied zum intraventrikulären Druck wurden die Druckanstiegs- und Erschlaffungsgeschwindigkeit sehr viel geringer erhöht, sodaß die Ausgangslage bei dieser pH-Stufe noch nicht wieder erreicht wurde (NaOH: $p \leq 0,05$ $n=6$; Tris: $p \leq 0,05$ $n=7$; HCO_3 : $p \leq 0,05$ $n=6$) (Tab. 8).

pH	$P_{\max}$		
	NaOH	Tris	NaHCO_3
7,4	13 ± 2	13 ± 1	22 ± 3
6,8	6 ± 1	7 ± 1	10 ± 3
7,1	10 ± 2	11 ± 1	20 ± 4
7,4	14 ± 3	17 ± 2	33 ± 4

pH	Q_{O_2}		
	NaOH	Tris	NaHCO_3
7,4	38 ± 5	45 ± 3	38 ± 4
6,8	29 ± 4	32 ± 3	29 ± 5
7,1	34 ± 7	36 ± 4	45 ± 5
7,4	44 ± 10	41 ± 5	58 ± 5

Tabelle 7:

Beeinflussung des intraventrikulären Druckes ($P_{\max}$ in mmHg) und des Sauerstoffverbrauches ($\mu \text{ l O}_2 / \text{g FG min}^{-1}$) in Abhängigkeit vom pH-Wert des Perfusates und der Puffer-substanzen.

Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus 6 (NaOH, NaHCO_3) bzw. 7 (Tris) Einzelversuchen.

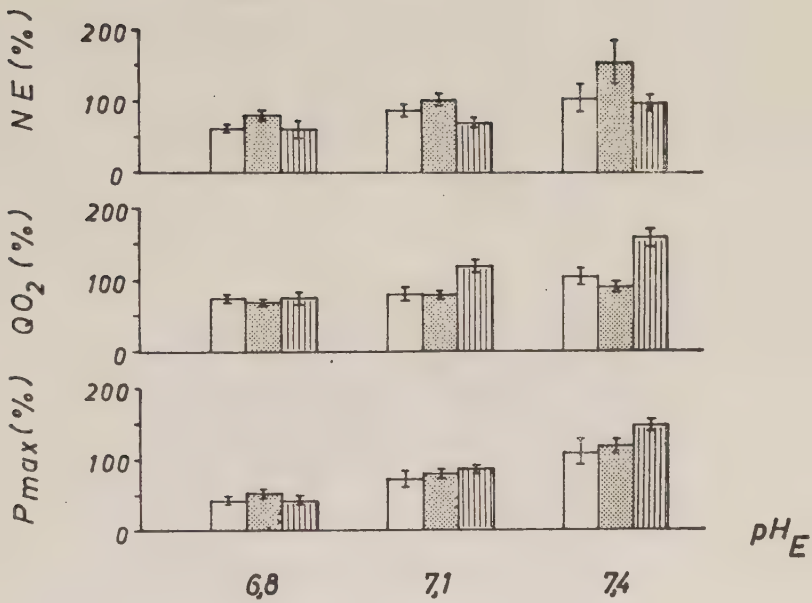


Abb. 2

Verhalten des intraventrikulären Druckes ($P_{\max}$ in mmHg), des Sauerstoffverbrauches (Q_{O_2} in $\mu\text{l/gFgmin}^{-1}$) und des relativen Wirkungsgrades (NE).

Unter den Säulen ist der pH-Wert des Perfusates angegeben.

Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) in Prozent der Ausgangslage (= pH 7,4 ohne Puffer) aus 6 (NaOH, NaHCO₃) bzw. 7 (Tris) Einzelversuchen. NaOH (Leere Säulen), Tris (Punkte), NaHCO₃ (vertikale Linien).

pH	dp/dt_c		
	NaOH	Tris	$NaHCO_3$
7,4	231 ± 43	189 ± 21	274 ± 43
6,8	67 ± 13	92 ± 12	117 ± 23
7,1	112 ± 21	73 ± 8	220 ± 64
7,4	160 ± 27	108 ± 14	397 ± 64

pH	dp/dt_r		
	NaOH	Tris	$NaHCO_3$
7,4	137 ± 26	149 ± 12	250 ± 39
6,8	55 ± 11	94 ± 16	112 ± 33
7,1	83 ± 19	125 ± 10	196 ± 40
7,4	110 ± 13	183 ± 23	325 ± 42

Tabelle 8:

Veränderungen der Druckanstiegs- (dp/dt_c) und Druckabfallsgeschwindigkeit (dp/dt_r) (in mmHg/sec) bei verschiedenen Puffersubstanzen in Abhängigkeit vom pH-Wert des Perfusates.

Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus 6 (NaOH, $NaHCO_3$) bzw. 7 (Tris) Einzelversuchen.

NaOH			Tris			NaHCO ₃		
pH	TPF	RT	pH	TPF	RT	pH	TPF	RT
7,4	130 ± 2	161 ± 10	7,4	134 ± 3	180 ± 5	7,4	140 ± 4	159 ± 7
6,8	134 ± 4	175 ± 5	6,8	132 ± 7	158 ± 14	6,8	139 ± 2	170 ± 5
7,1	138 ± 4	184 ± 5	7,1	133 ± 4	163 ± 9	7,1	144 ± 3	170 ± 5
7,4	135 ± 4	183 ± 7	7,4	145 ± 3	163 ± 6	7,4	145 ± 2	179 ± 5

Tabelle 9:

Veränderungen von Kontraktionsanstieg (TPF)- und -abfallszeit (RT) (in msec) bei verschiedenen Puffer-
substanzen in Abhängigkeit vom pH-Wert des Perfusionsmediums.

Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus 6 { NaOH, NaHCO₃ } bzw.
7 (Tris) Einzelversuchen.

pH	NaOH	Tris	NaHCO ₃
7,4	6,73 ± 0,07	6,69 ± 0,02	6,72 ± 0,05
6,8	6,36 ± 0,05	6,31 ± 0,02	6,33 ± 0,04
7,1	6,57 ± 0,06	6,50 ± 0,01	6,66 ± 0,05
7,4	6,72 ± 0,06	6,68 ± 0,03	6,99 ± 0,07

Tabelle 10:

Der Einfluß des pH-Wertes der Perfusate auf den pH-Wert der Effluats bei verschiedenen Puffersubstanzen.

Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und die mittleren Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus 6 (NaOH, NaHCO₃) bzw. 7 (Tris) Einzelversuchen.

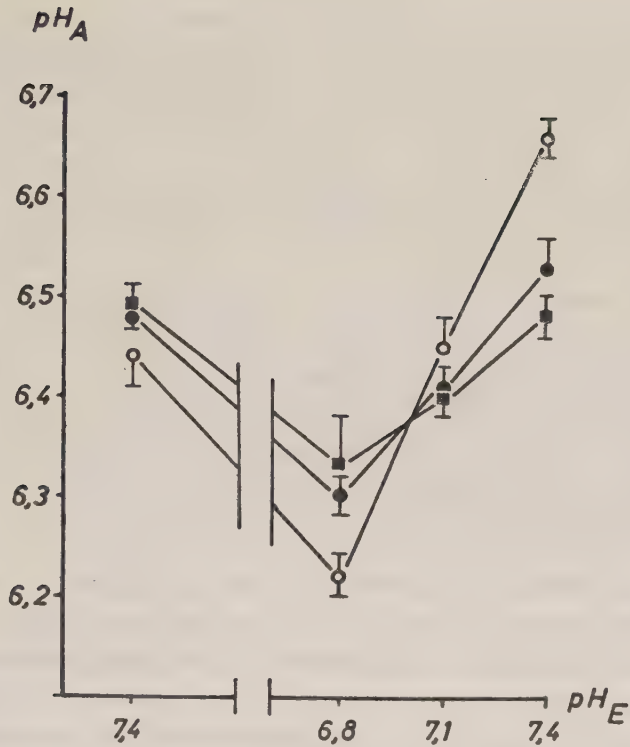


Abb. 3

Beeinflussung des pH-Wertes der Effluats (pH_E) durch verschiedene Puffer. Der pH-Wert des Perfusates ist auf der Abzisse aufgeführt.

Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus 6 (NaOH , NaHCO_3) bzw. 7 (Tris) Einzelversuchen.

Dagegen zeigten sich Unterschiede in der Wirkung der verwendeten Puffer auf den Sauerstoffverbrauch. Trotz praktisch identischer Steigerung der mechanischen Parameter der Herzmuskelkontraktion wurde der $\dot{Q}_{O_2}$ durch NaOH gegenüber den Werten bei pH 6,8 nicht signifikant erhöht ($p \geq 0,1$ $n = 6$) (Tab. 7, Abb. 2), woraus eine jeweils statistisch auffällige Erhöhung des Wirkungsgrades (NaOH: $p \leq 0,05$ $n = 6$; Tris: $p \leq 0,02$ $n = 7$; HCO_3 : $p \leq 0,05$ $n = 6$) resultierte (Abb. 2). Im Gegensatz zur Anhebung des pH-Wertes von 6,8 auf 7,1 durch NaOH und Tris wurde der $\dot{Q}_{O_2}$ - bei gleicher Zunahme des intraventrikulären Druckes - durch Bicarbonat deutlich stärker erhöht. ($p \leq 0,05$ $n = 6$) (Tab. 7, Abb. 2). Der relative Wirkungsgrad für die Herzmuskelkontraktion war daher gegenüber dem Wert bei pH 6,8 nicht verändert, jedoch im Vergleich zu NaOH und Tris bei pH 7,1 vermindert. ($p \leq 0,05$ $n = 6$).

Bei Erhöhung des pH-Wertes auf 7,4 trat eine weitere Steigerung des intraventrikulären Druckes ein. Dabei wurde der Ausgangswert bei pH 7,4 unter NaOH und Tris wieder vollständig erreicht, durch Bicarbonat aber um 63 % auffällig überschritten ($p \leq 0,05$ $n = 6$) (Tab. 7, Abb. 2). Analog dazu verhielten sich die Geschwindigkeiten der Herzkontraktion (Tab. 8). Auch der $\dot{Q}_{O_2}$ wurde unter Bicarbonat auffällig stärker über das Ausgangsniveau erhöht ($p \leq 0,05$ $n = 6$), nicht jedoch unter Tris und NaOH (Tab. 7, Abb. 2). Dennoch trat auf Grund der gleichzeitigen starken Zunahme des intraventrikulären Druckes eine Normalisierung des relativen Wirkungsgrades unter Bicarbonat ein (Abb. 2). Während auch bei Anwesenheit von NaOH der Ausgangswert des relativen Wirkungsgrades wieder vollständig erreicht wurde, führte die Anhebung des pH-Wertes mit Trispuffer sogar zu einer Zunahme des Wirkungsgrades um 50 % ($p \leq 0,02$ $n = 7$), sowohl gegenüber dem Ausgangswert vor Veränderung des pH-Wertes als auch gegenüber pH 7,1. Dieser Unterschied bei Behandlung der Herzen mit Trispuffer ist gegenüber bicarbonatgepufferten Lösungen auf dem 2 % Niveau statistisch gesichert, ($p \leq 0,02$ $n = 7$), im Vergleich zu NaOH jedoch statistisch nicht unterschieden ($p \geq 0,1$ $n = 6$).

Die Kontraktions-, Erschlaffungs- und Gesamtkontraktionszeit (TPF, RT, $t_{\text{ges.}}$ /msec) wurden weder durch die Variation des pH-Wertes der Perfusionsmedien, noch durch die verschiedenen Puffersubstanzen signifikant verändert ($p \geq 0,1$ $n = 6$). Unabhängig von den Versuchsbedingungen betrug die Anspannungsphase 137 msec, die Erschlaffungsphase 170 msec und die Gesamtkontraktionszeit 317 msec (Tab. 9).

Der pH-Wert des Effluates betrug unter Ausgangsbedingungen (pH 7,4) 6,71. Hinabtitrieren der Tyrode um 0,6 pH-Einheiten auf pH 6,8 führte zu einem Abfall des pH-Wertes im Effluat um 0,38 pH-Einheiten (Tab. 10, Abb. 3). Die Anhebung des pH-Wertes des Perfusionsmediums auf pH 7,1 erhöhte den pH-Wert des Effluates sowohl der mit NaOH als auch der mit Tris gepufferten Lösungen ausgehend von pH 6,37 bzw. 6,30 auf pH 6,57 bzw. 6,50 um 0,20 pH-Einheiten. Dagegen steigerte Bicarbonat den pH-Wert des Perfusates ausgehend von pH 6,33 auf pH 6,66 um 0,33 pH-Einheiten (Tab. 10, Abb. 3). Jedoch wurde der pH-Wert des Effluates zu Versuchsbeginn mit allen drei Puffersubstanzen noch nicht erreicht. Nach Wiederherstellung des Ausgangs-pH-Wertes der Perfusionslösungen (pH 7,4) mittels NaOH und Trispuffer stieg der pH-Wert des Effluates wieder auf die Werte zu Versuchsbeginn an, während der Wert der bicarbonatgepufferten Lösungen sogar um 0,27 pH-Einheiten (10,4 %) über den Meßergebnissen zu Versuchsbeginn lag ($p \leq 0,05$ $n = 6$) (Tab. 10, Abb. 3).

Wirkung von Digitoxigenin bei pH-Variation im Perfusat.

Bei konstantem O_2 -Verbrauch und relativem Wirkungsgrad steigerte die Zugabe von Digitoxigenin den intraventrikulären Druck der Herzen um 12 % gegenüber dem bei gleichem pH-Wert (7,4) gemessenen Ergebnis ohne Substanz (Tab. 11, Abb. 4). Der geringe inotrope Effekt kann erklärt werden mit dem Bicarbonatentzug im Perfusionsmedium (s. Diskussion). Analog den Veränderungen von P_{max} zeigten die Geschwindigkeiten der Herzmuskelkontraktion (dp/dt_c , dp/dt_r) eine Erhöhung um 12% (Tab. 12).

$P_{\max}$				QO_2			
pH	NaOH	Tris	$NaHCO_3$	pH	NaOH	Tris	$NaHCO_3$
7,4	29 ± 3	26 ± 4	24 ± 2	7,4	34 ± 4	30 ± 2	28 ± 1
7,4 D	35 ± 4	27 ± 4	28 ± 3	7,4 D	41 ± 5	33 ± 2	30 ± 2
6,8 D	20 ± 3	23 ± 3	15 ± 1	6,8 D	33 ± 3	30 ± 1	26 ± 2
7,1 D	29 ± 3	26 ± 4	30 ± 4	7,1 D	37 ± 4	36 ± 2	32 ± 4
7,4 D	39 ± 3	35 ± 5	37 ± 4	7,4 D	41 ± 4	41 ± 2	39 ± 4

Tabelle 11:

Beeinflussung des intraventrikulären Druckes ($P_{\max}$ in mmHg) und des Sauerstoffverbrauches (QO_2 in $\mu l O_2 / g \text{Gmin}^{-1}$) durch Digitoxigenin bei verschiedenen Puffersubstanzen in Abhängigkeit vom pH-Wert des Perfusates.

Angabegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus 8 (NaOH) bzw. 7 (Tris, $NaHCO_3$) Einzelversuchen.

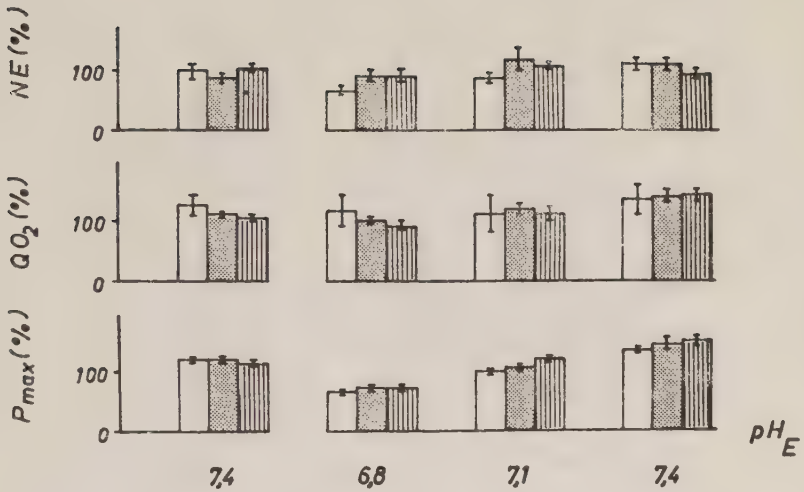


Abb. 4

Verhalten des intraventrikulären Druckes (P_{max} in mmHg), des Sauerstoffverbrauches (QO_2 in $\mu l/gFGmin^{-1}$) und des relativen Wirkungsgrades (NE) durch Digitoxigenin. Unter den Säulen ist der pH-Wert des Perfusates angegeben.

Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) in Prozent der Ausgangslage (=pH 7,4 ohne Puffer und ohne Digitoxigenin) aus 8 (NaOH) bzw. 7 (Tris, $NaHCO_3$) Einzelversuchen.

NaOH (leere Säulen), Tris (Punkte), $NaHCO_3$ (vertikale Linien).

pH	dp/dt _c			pH	dp/dt _r		
	NaOH	Tris	NaHCO ₃		NaOH	Tris	NaHCO ₃
7,4	315 ± 36	362 ± 103	240 ± 33	7,4	286 ± 28	367 ± 94	198 ± 23
7,4 D	366 ± 44	434 ± 17	272 ± 41	7,4 D	326 ± 30	422 ± 102	231 ± 28
6,8 D	176 ± 25	261 ± 31	178 ± 30	6,8 D	197 ± 24	240 ± 56	150 ± 23
7,1 D	292 ± 34	375 ± 86	277 ± 48	7,1 D	288 ± 31	342 ± 75	242 ± 42
7,4 D	384 ± 43	473 ± 109	351 ± 61	7,4 D	354 ± 44	463 ± 101	298 ± 43

Tabelle 12:

Veränderungen der Druckanstiegs- (dp/dt_c) und Erschlaffungsgeschwindigkeit (dp/dt_r) (in mmHg/sec) durch Digitoxigenin in Abhängigkeit vom pH-Wert des Perfusates durch verschiedene Puffersubstanzen. Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus 8 (NaOH) bzw. 7 (Tris, NaHCO₃) Einzelversuchen.

Aus dem gleichsinnigen Anstieg der mechanischen Parameter ergab sich eine Zeitkonstanz, sowohl der Kontraktionsphase wie der -erschaffungsphase (Tab. 13). Der pH-Wert des Effluates erfuhr unter Digitoxigenineinfluß eine Senkung um etwa 0,04 pH-Einheiten (Tab. 14, Abb. 5). Der Abfall des pH-Wertes von 7,4 auf 6,8 führte unter Kontrollbedingungen zu einer Verminderung des intraventrikulären Druckes um 40% (Tab. 11, Abb. 4). Bei Einwirkung von Digitoxigenin trat eine Verminderung des $P_{\max}$ von 51% ein. Dagegen erfuhren der Q_{O_2} und der relative Wirkungsgrad der Herzmuskelkontraktion sowohl unter Kontrollbedingungen, wie Digitoxigenin keine Änderung (Tab. 11, Abb. 4). In Analogie zur Entwicklung von $P_{\max}$ kam es unter Kontrollbedingungen zu einem Abfall der Geschwindigkeiten der Herzkontraktion um 33% (dp/dt_c) bzw. 20% (dp/dt_r) (Tab. 12), unter Digitoxigenin zu einer Verringerung von 50% (dp/dt_c) bzw. 41% (dp/dt_r) (Tab. 12). Dem Absinken des pH-Wertes der bicarbonatfreien Perfusionslösung von 7,4 wie auch 7,4 bei Digitoxigenin-Einfluß auf 6,8 um 0,6 pH-Einheiten entsprach im Effluat eine Verschiebung des pH-Wertes um 0,31 pH-Einheiten (Tab 14, Abb. 5).

Die Anhebung des pH-Wertes im Perfusionsmedium von 6,8 auf 7,1 steigerte den intraventrikulären Druck bei allen Puffersubstanzen, jedoch nur die bei Bicarbonatpufferung gemessenen Werte wichen nicht von den bei pH 7,4 unter Digitoxigenineinfluß registrierten Ergebnissen ab (Tab.11, Abb. 4). Gleiches galt für die Geschwindigkeiten der Herzkontraktion (Tab. 12). Entsprechend der Steigerung von $P_{\max}$ wurde der Q_{O_2} bei Bicarbonat auffällig ($p \leq 0,05$ $n = 7$) über die bei 7,4 Digitoxigenin gemessenen Werte gesteigert (Tab. 11, Abb. 4). Dies galt auch bei Verwendung von Trispuffer ($p \leq 0,05$ $n = 7$). Der relative Wirkungsgrad der Herzmuskelkontraktion erreichte bei allen drei Puffersubstanzen die bei pH 7,4 Digitoxigenin erzielten Ergebnisse (Abb. 4). Bei Erhöhung des pH-Hwertes auf 7,4 trat eine weitere Steigerung des intraventrikulären Druckes ein, der bei allen verwandten Puffern auffällig ($p \leq 0,05$ $n = 6$)

NaOH			Tris			NaHCO ₃		
pH	TPF	RT	pH	TPF	RT	pH	TPF	RT
7,4	142 ± 3	167 ± 6	7,4	160 ± 3	182 ± 6	7,4	134 ± 4	173 ± 5
7,4 D	143 ± 2	167 ± 6	7,4 D	150 ± 4	180 ± 7	7,4 D	134 ± 4	172 ± 6
6,8 D	130 ± 13	159 ± 6	6,8 D	151 ± 5	182 ± 6	6,8 D	139 ± 4	169 ± 5
7,1 D	145 ± 3	172 ± 6	7,1 D	154 ± 5	179 ± 6	7,1 D	137 ± 4	170 ± 4
7,4 D	135 ± 3	163 ± 8	7,4 D	153 ± 5	178 ± 5	7,4 D	137 ± 8	169 ± 4

Tabelle 13:

Veränderungen der Kontraktionsanstiegs (TPF)- und -abfallszeit (RT) (in msec) durch Digitoxigenin in Abhängigkeit vom pH-Wert des Perfusates bei verschiedenen Puffersubstanzen.
 Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus 8 (NaOH) bzw. 7 (Tris, NaHCO₃) Einzelversuchen.

pH	NaOH	Tris	NaHCO ₃
7,4	6,67 ± 0,02	6,81 ± 0,01	6,80 ± 0,003
7,4 D	6,62 ± 0,01	6,78 ± 0,01	6,76 ± 0,01
6,8 D	6,29 ± 0,02	6,47 ± 0,01	6,47 ± 0,008
7,1 D	6,47 ± 0,01	6,61 ± 0,01	6,77 ± 0,01
7,4 D	6,61 ± 0,01	6,79 ± 0,001	6,99 ± 0,02

Tabelle 14:

Der Einfluß des pH-Wertes der Perfusate auf den pH-Wert der Effluat durch Digitoxigenin bei verschiedenen Puffer-substanzen.

Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus 8 (NaOH) bzw. 7 (Tris, NaHCO₃) Einzelversuchen.

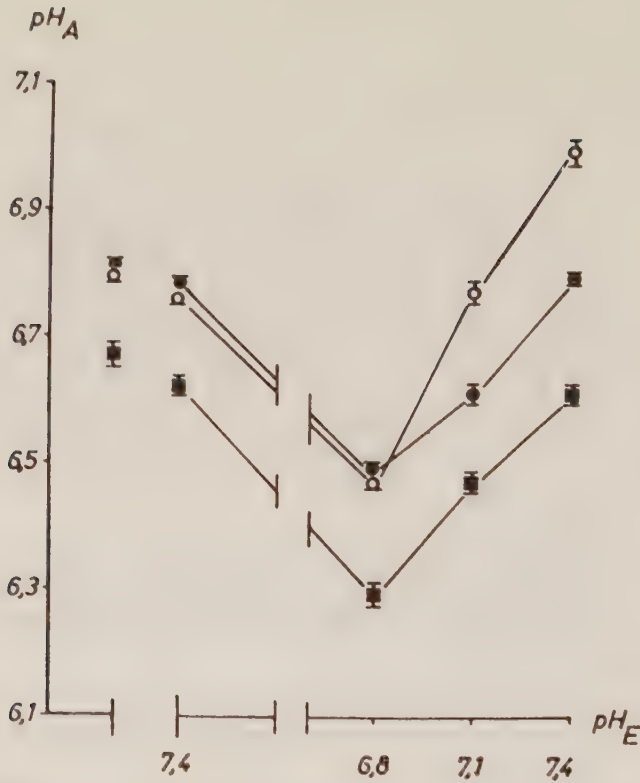


Abb. 5

Der Einfluß verschiedener Puffersubstanzen auf die Veränderung des pH-Wertes der Effluats (Ordinate) durch Digitoxigenin. Auf der Abzisse ist der pH-Wert des Perfusates aufgeführt.

Den Versuchsergebnissen ist der jeweilige pH-Wert des Effluates ohne Digitoxigenin (bei pH 7,4) vorangestellt.

Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus 8 (NaOH) bzw. 7 (Tris, NaHCO₃) Einzelversuchen. NaOH (Karo), Tris (ausgefüllter Kreis), NaHCO₃ (Ring).

(Tab. 11, Abb.4) über jenen bei 7,4 Digitoxigenin gemessenen Werten lag. Auch hier wiesen die Herzen, die mittels bicarbonatgepufferter Tyrode perfundiert wurden, den höchsten Anstieg von $P_{\max}$ auf (38%). Dagegen wurde der Q_{O_2} der Herzen nur unter Bicarbonat mit 34% auffällig ($p \leq 0,05$ $n = 7$) über das 7,4 Digitoxigenin-Niveau angehoben, (Tab. 11, Abb. 4) wobei jedoch der relative Wirkungsgrad der Herzkontraktionen ebenso wie unter NaOH und Tris die bei 7,4 Digitoxigenin gemessenen Werte nicht überschritt (Abb. 4). Nur bei Anwendung von Bicarbonat ergab sich entsprechend den Veränderungen von $P_{\max}$ eine auffällige Erhöhung ($p \leq 0,05$ $n = 7$) der Herzmuskelkontraktion um 32 % (dp/dt_c) bzw. 37 % (dp/dt_r) über die bei 7,4 Digitoxigenin Ergebnisse, nicht jedoch unter NaOH und Tris ($p \geq 0,1$ $n = 7$) (Tab. 12). Die Anspannungs- Erschlaffungs- und Gesamtkontraktionszeit (TPF, RT, tges/msec) (Tab. 13) wurden weder durch Änderungen des pH-Wertes der Perfusionsmedien, noch durch die verschiedenen Puffersubstanzen beeinflusst. Unabhängig von den Versuchsbedingungen betrug die durchschnittliche Druckanspannungszeit 143 msec, die Erschlaffungszeit 166 msec und die Gesamtkontraktionszeit 309 msec. Der pH-Wert des Effluates wurde nach Anhebung des pH-Wertes des Perfusates auf pH 7,1 mittels NaOH um 0,18, mittels Trislösung um 0,14 pH-Einheiten erhöht; während Bicarbonat den pH-Wert des Effluates um 0,30 pH-Einheiten wesentlich stärker steigert (Tab. 14, Abb. 5). Unter den beiden letzten Puffermedien wurde der pH-Wert des Effluates bei 7,4 Digitoxigenin wieder erreicht ($p \leq 0,05$ $n = 7$), nicht jedoch unter NaOH. Restitution des normalen pH-Milieus der Perfusionslösungen mittels NaOH brachte den pH wieder auf das Ausgangsergebnis (7,4 Digitoxigenin), unter Trispuffer veränderte sich der Parameter nicht ($p \leq 0,02$ $n = 7$) gegenüber dem bei pH 7,1 gemessenen Wert (Tab. 14, Abb. 5). Dagegen lag der pH-Wert des Effluates bicarbonatgepufferter Lösungen um 0,33 pH-Einheiten über dem bei pH 7,4 Digitoxigenin gemessenen Wert ($p \leq 0,02$ $n = 7$) (Tab. 14, Abb. 5).

Die Wirkung von Noradrenalin auf mechanische Parameter und den $\dot{Q}_{O_2}$ bei pH-Variation in der Perfusionslösung

Zugabe von Noradrenalin erhöhte den intraventrikulären Druck um 210% gegenüber dem pH 7,4 ohne Noradrenalin gemessenen Wert ($p \leq 0,02$ $n = 7$) (Tab. 15, Abb. 6).

pH		$P_{\max}$ NaOH	Tris	NaHCO ₃
V		21 $\pm$ 3	21 $\pm$ 3	23 $\pm$ 3
7,4	NA	68 $\pm$ 10	63 $\pm$ 7	67 $\pm$ 6
	N	15 $\pm$ 2	17 $\pm$ 2	16 $\pm$ 2
V		13 $\pm$ 2	10 $\pm$ 1	13 $\pm$ 1
6,8	NA	32 $\pm$ 5	37 $\pm$ 5	39 $\pm$ 4
	N	9 $\pm$ 2	9 $\pm$ 1	11 $\pm$ 3
V		15 $\pm$ 2	12 $\pm$ 1	21 $\pm$ 3
7,1	NA	37 $\pm$ 5	44 $\pm$ 6	65 $\pm$ 6
	N	13 $\pm$ 2	13 $\pm$ 2	15 $\pm$ 2
V		19 $\pm$ 3	16 $\pm$ 2	26 $\pm$ 2
7,4	NA	43 $\pm$ 7	54 $\pm$ 6	81 $\pm$ 10
	N	15 $\pm$ 2	16 $\pm$ 2	21 $\pm$ 3

Tabelle 15:

Der Einfluß von Noradrenalin auf das Verhalten des intraventrikulären Druckes ($P_{\max}$ in mmHg) vor (V), während (NA) und nach (N) Noradrenalininfusion in Abhängigkeit vom pH-Wert des Perfusates bei verschiedenen Puffersubstanzen.

Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus jeweils 7 Einzelversuchen.

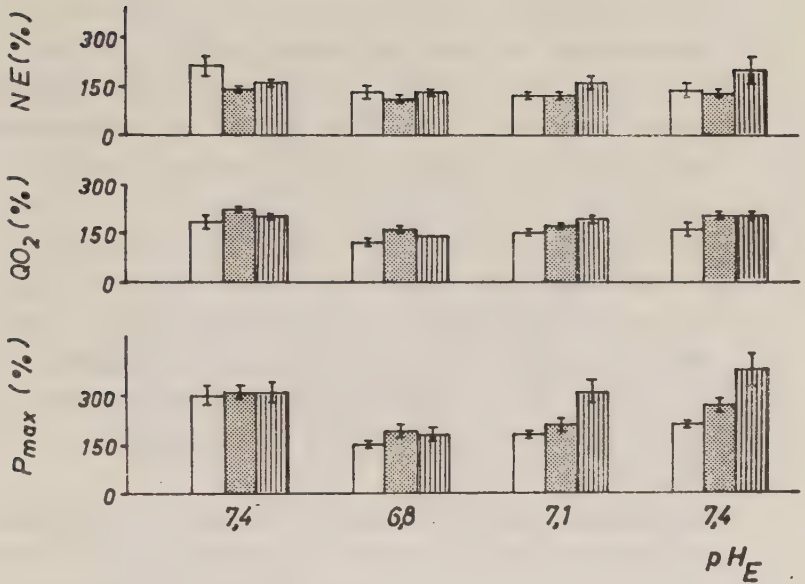


Abb. 6

Beeinflussung des intraventrikulären Druckes (P_{max} in mmHg), des QO_2 Sauerstoffverbrauches (QO_2 in $\mu l/g \text{ Fg min}^{-1}$) und des relativen Wirkungsgrades (NE) durch verschiedene Puffer unter Noradrenalin in Abhängigkeit vom pH-Wert des Perfusates.

Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) in Prozent der Ausgangslage (= pH 7,4 ohne Noradrenalin) aus jeweils 6 Einzelversuchen.

NaOH (leere Säulen), Tris (Punkte), $NaHCO_3$ (vertikale Linien).

Im Gegensatz dazu stieg der Sauerstoffverbrauch unter Noradrenalin nur um 98 % ($p \leq 0,02$ $n = 7$) (Tab. 16, Abb. 6) und der relative Wirkungsgrad der Herzmuskelkontraktion um 72 % ($p \leq 0,02$ $n = 7$) gegenüber den bei pH 7,4 ohne Noradrenalin-Zugabe registrierten Ergebnissen an (Abb. 6). Die Geschwindigkeiten der Herzmuskelkontraktion erhöhten sich gegenüber den ohne Noradrenalin-Zugabe gemessenen Werten um 375 % (dp/dt_c) ($p \leq 0,02$ $n = 7$) bzw. um 377 % (dp/dt_r) ($p \leq 0,02$, $n = 7$) (Tab. 17). Es konnten jedoch keine signifikanten Änderungen ($p \geq 0,1$ $n = 7$) der Anspannungsphase und Dauer der Erschlaffungszeit und der Gesamtkontraktionszeit unter Noradrenalin-Zugabe gegenüber denen ohne Substanz nachgewiesen werden (Tab. 18). Der pH-Wert erfuhr nach Noradrenalin-Infusion eine Senkung von 0,27 pH-Einheiten auf pH 6,74 ($p \leq 0,02$ $n = 7$) (Tab. 19, Abb. 7).

Die Veränderung des pH-Wertes von 7,4 Noradrenalin auf 6,8 Noradrenalin verminderte den intraventrikulären Druck um 131 % ($p \leq 0,02$ $n = 7$) (Tab. 15, Abb. 4), den Sauerstoffverbrauch und den relativen Wirkungsgrad dagegen nur um 57 % ($p \leq 0,02$ $n = 7$) (Tab. 16, Abb. 6) bzw. 28 % ($p \leq 0,02$ $n = 7$) (Abb. 6). Die Geschwindigkeiten der Herzmuskelkontraktionen fielen um 209 % (dp/dt_c) ($p \leq 0,02$) bzw. 194 % (dp/dt_r) ($p \leq 0,02$) (Tab. 17) ab, ohne Änderung der Kontraktionszeiten (Tab. 18). Der pH-Wert des Effluates wurde nur um 0,19 pH-Einheiten auf pH 6,28 ($p \leq 0,02$ $n = 7$) vermindert, obwohl der pH-Wert des Perfusates um 0,6 pH-Einheiten auf pH 6,8 gesenkt wurde (Tab. 19, Abb. 7). Anhebung des pH-Wertes im Perfusionsmedium auf pH 7,1 Noradrenalin führte unter allen Puffersubstanzen, besonders stark aber unter Bicarbonat zu einer Steigerung von P_{max} , Q_{O_2} und des relativen Wirkungsgrades der Herzkontraktion gegenüber den bei pH 6,8 Noradrenalin gemessenen Werten. Jedoch nur unter Bicarbonat erreichten die genannten Parameter die bei pH 7,4 Noradrenalin registrierten Werte wieder, während unter NaOH und Tris der intraventrikuläre Druck um 114 % ($p \leq 0,02$ $n = 7$) bzw. 97 %

pH	$\overset{QO_2}{\text{NaOH}} \quad \text{Tris} \quad \text{NaHCO}_3$		
V	67 ± 9	41 ± 5	49 ± 6
7,4 NA	120 ± 16	87 ± 10	95 ± 12
N	50 ± 7	39 ± 5	43 ± 6
V	42 ± 6	33 ± 4	37 ± 5
6,8 NA	82 ± 11	67 ± 9	70 ± 10
N	35 ± 6	30 ± 5	34 ± 6
V	52 ± 10	35 ± 5	43 ± 5
7,1 NA	100 ± 13	75 ± 10	93 ± 11
N	52 ± 10	40 ± 8	39 ± 5
V	59 ± 11	40 ± 6	48 ± 5
7,4 NA	106 ± 16	78 ± 9	96 ± 12
N	55 ± 13	44 ± 8	44 ± 5

Tabelle 16:

Der Einfluß von Noradrenalin auf das Verhalten des Sauerstoffverbrauches (QO_2 in $\mu l O_2 / g FG \min^{-1}$) vor (V), während (NA) und nach (N) Noradrenalin-infusion in Abhängigkeit vom pH-Wert des Perfusates bei verschiedenen Puffersubstanzen.

Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler aus jeweils 7 Einzelversuchen.

pH	dp/dt _r			dp/dt _c		
	NaOH	Tris	NaHCO ₃	NaOH	Tris	NaHCO ₃
7,4 NA	1812 ± 348	1717 ± 290	959 ± 94	1750 ± 109	1616 ± 308	929 ± 102
K	468 ± 21	424 ± 93	193 ± 24	400 ± 25	399 ± 86	160 ± 20
6,8 NA	1130 ± 61	931 ± 167	553 ± 53	1025 ± 67	886 ± 179	509 ± 55
K	310 ± 65	163 ± 26	94 ± 14	232 ± 27	173 ± 42	82 ± 12
7,1 NA	1333 ± 99	1346 ± 194	874 ± 81	1195 ± 89	1269 ± 225	842 ± 81
K	376 ± 37	300 ± 59	161 ± 20	344 ± 26	277 ± 52	145 ± 18
7,4 NA	1402 ± 80	1408 ± 213	1163 ± 159	1075 ± 194	1346 ± 218	1112 ± 144
K	480 ± 27	443 ± 64	248 ± 36	439 ± 33	401 ± 61	217 ± 35

Tabelle 17:

Der Einfluß von Noradrenalin auf die Kontraktionsanstiegs- (dp/dt_r) und Erschlaffungsgeschwindigkeit (dp/dt_c) (in mmHg/sec) während (NA) und nach (K) Noradrenalininfusion in Abhängigkeit vom pH-Wert des Perfusates bei verschiedenen Puffersubstanzen.
 Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus jeweils 7 Einzelversuchen.

TPF			RT				
pH	NaOH	Tris	NaHCO ₃	pH	NaOH	Tris	NaHCO ₃
7,4 NA	153 ± 2	139 ± 1	156 ± 1	7,4 NA	172 ± 2	164 ± 3	160 ± 3
K	146 ± 4	136 ± 2	147 ± 3	K	179 ± 1	166 ± 2	169 ± 3
6,8 NA	156 ± 3	145 ± 4	158 ± 2	6,8 NA	168 ± 1	159 ± 4	163 ± 4
K	151 ± 2	140 ± 3	153 ± 5	K	174 ± 1	165 ± 3	166 ± 5
7,1 NA	153 ± 3	142 ± 3	154 ± 3	7,1 NA	170 ± 1	162 ± 3	162 ± 2
K	151 ± 3	139 ± 2	153 ± 4	K	173 ± 1	164 ± 3	170 ± 4
7,4 NA	156 ± 2	141 ± 3	159 ± 4	7,4 NA	168 ± 2	161 ± 4	158 ± 4
K	148 ± 3	136 ± 2	150 ± 4	K	175 ± 1	168 ± 2	169 ± 6

Tabelle 18:

Veränderung der Kontraktionsanstiegs (TPF)- und Erschlaffungszeit (RT) (in msec) während (NA) und nach (K) Noradrenalininfusion in Abhängigkeit vom pH-Wert des Perfusates bei verschiedenen Puffersubstanzen. Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus jeweils 7 Einzelversuchen.

pH	NaOH	Tris	NaHCO ₃
7,4 NA	6,49 $\pm$ 0,02	6,49 $\pm$ 0,02	6,44 $\pm$ 0,03
K	6,78 $\pm$ 0,01	6,77 $\pm$ 0,02	6,67 $\pm$ 0,03
6,8 NA	6,33 $\pm$ 0,05	6,30 $\pm$ 0,02	6,22 $\pm$ 0,02
K	6,48 $\pm$ 0,02	6,47 $\pm$ 0,01	6,37 $\pm$ 0,02
7,1 NA	6,40 $\pm$ 0,02	6,41 $\pm$ 0,02	6,46 $\pm$ 0,03
K	6,57 $\pm$ 0,06	6,66 $\pm$ 0,01	6,60 $\pm$ 0,02
7,4 NA	6,48 $\pm$ 0,02	6,53 $\pm$ 0,03	6,62 $\pm$ 0,02
K	6,74 $\pm$ 0,01	6,81 $\pm$ 0,02	6,78 $\pm$ 0,02

Tabelle 19:

Der Einfluß des pH-Wertes der Perfusate auf den pH-Wert der Effluat bei verschiedenen Puffersubstanzen während (NA) und nach (K) Noradrenalininfusion.

Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus jeweils 7 Einzelversuchen.

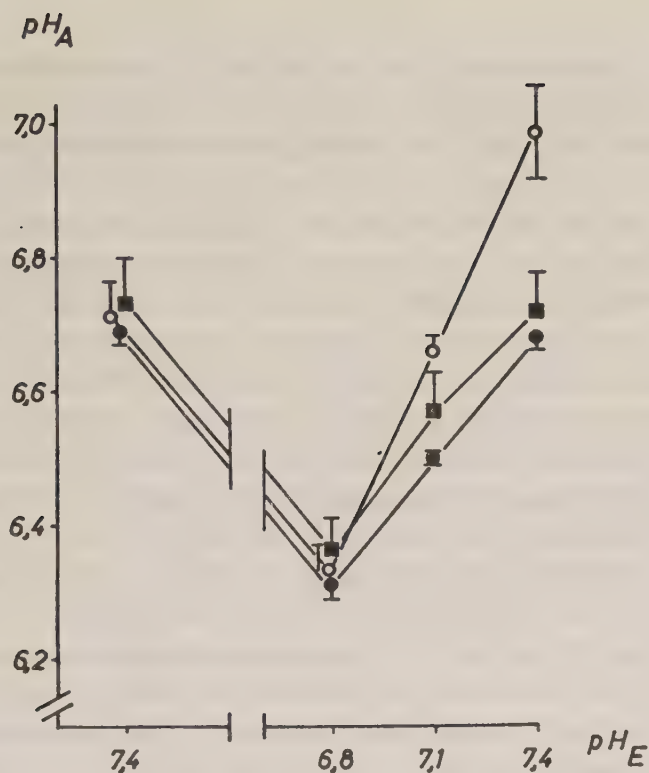


Abb. 7

Beeinflussung des pH-Wertes der Effluats (pH_E) durch verschiedene Puffer unter Noradrenalin. Der pH-Wert des Perfusates ist auf der Abzisse aufgeführt.

Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus jeweils 8 Einzelversuchen.

NaOH (Karo), Tris (ausgefüllter Kreis), $NaHCO_3$ (Ring).

($p \leq 0,02$ $n = 7$) (Tab. 15, Abb. 6), der Sauerstoffverbrauch um 30% ($p \leq 0,02$ $n = 7$) bzw. 42% ($p \leq 0,02$ $n = 7$) Tab. 16, Abb. 6) und der relative Wirkungsgrad der Herzmuskelkontraktionen um 87% ($p \leq 0,05$ $n = 7$) bzw. um 27% ($p \leq 0,05$ $n = 7$) (Abb. 6) unter den bei pH 7,4 Noradrenalin gemessenen Ergebnissen lagen. Entsprechend den Veränderungen von $P_{\max}$ ergab die Anhebung des pH-Wertes im Perfusat auf 7,1 Noradrenalin eine Zunahme der Geschwindigkeit der Herzkontraktion, die besonders stark unter Bicarbonat war (Tab. 17). Unter diesem Puffer konnten bezüglich der beiden Parameter keine signifikanten Differenzen ($p \leq 0,1$ $n = 7$) gegenüber dem bei pH 7,4 Noradrenalin gemessenen Werten festgestellt werden. Im Gegensatz dazu und analog der Veränderungen von $P_{\max}$ lagen die Werte der Geschwindigkeiten der Herzkontraktion bei NaOH um 144 % (dp/dt_c) ($p \leq 0,05$ $n = 7$) bzw. um 127% ($p \leq 0,05$ $n = 7$) und bei Tris um 153% (dp/dt_c) ($p \leq 0,05$ $n = 7$) bzw. 146% ($p \leq 0,05$ $n = 7$) (Tab. 17) unter den bei 7,4 Noradrenalin registrierten Ergebnissen. Der pH-Wert des Effluates stieg unter allen Puffersubstanzen an. Jedoch nur bei Bicarbonatpufferung wurden die bei pH 7,4 Noradrenalin erzielten Ergebnisse wieder erreicht, während unter NaOH und Tris die Werte unter dem genannten Bezugspunkt blieben ($p \leq 0,05$ $n = 7$ bzw. $p \leq 0,02$ $n = 7$) (Tab. 19, Abb. 7).

Erhöhung des pH-Wertes im Perfusat auf 7,4 Noradrenalin erbrachte bei allen Pufferlösungen eine weitere Steigerung des intraventrikulären Druckes gegenüber der vorausgegangenen pH-Stufe (Tab. 15, Abb. 6). Jedoch blieben die erzielten Ergebnisse um 89 % ($p \leq 0,02$ $n = 7$) (NaOH) bzw. um 43 % ($p \leq 0,05$ $n = 7$) (Tris) unter den bei 7,4 Noradrenalin gemessenen Ausgangswerten. Unter Bicarbonat konnte zwar eine leichte Steigerung des $P_{\max}$ gegenüber dem Bezugsniveau (7,4 Noradrenalin) festgestellt, jedoch statistisch nicht gesichert werden ($p \leq 0,1$ $n = 7$). Ähnlich dazu verhielten sich die Geschwindigkeiten der Herzkontraktion (Tab. 17). Auch hier fand sich bei Bicarbonatpufferung eine leichte,

aber statistisch nicht signifikante Steigerung über das Ausgangsniveau (7,4 Noradrenalin) ($p \cong 0,1$ $n = 7$). Die unter NaOH und Tris gemessenen Werte lagen um 130% (dp/dt_c) ($p \cong 0,05$ $n = 7$) bzw. 95% (dp/dt_r) ($p \cong 0,05$ $n = 7$) und um 84% (dp/dt_c) ($p \cong 0,05$ $n = 7$) bzw. um 56% (dp/dt_r) ($p \cong 0,05$ $n = 7$) unter den bei pH 7,4 Noradrenalin registrierten Ergebnissen. Vergleichbar den Verhältnissen bei P_{max} führte die Erhöhung des pH-Wertes im Perfusionsmedium auf 7,4 Noradrenalin unter allen Puffern zu einer weiteren Zunahme des Sauerstoffverbrauches gegenüber den in der vorhergehenden pH-Stufe gemessenen Werten (Tab. 16, Abb. 6). Dabei wurden unter Bicarbonat die Ausgangswerte bei 7,4 Noradrenalin wieder erreicht, während der Q_{O_2} unter NaOH um 23% ($p \cong 0,02$ $n = 7$) und unter Tris um 22% ($p \cong 0,02$ $n = 7$) niedriger als die bei pH 7,4 Noradrenalin gemessenen Bezugswerte lagen (Tab. 16, Abb. 6). Bezüglich des relativen Wirkungsgrades der Herzmuskelkontraktion resultierte daraus, daß unter allen Puffersubstanzen die zu Versuchsbeginn (pH 7,4 Noradrenalin) registrierten Ergebnisse sich statistisch nicht signifikant ($p \cong 0,1$ $n = 7$) von jenen zu Versuchsende (pH 7,4 Noradrenalin) unterschieden (Abb. 6). Die Anhebung des pH-Wertes auf 7,4 Noradrenalin im Perfusionsmedium führte im Effluat unter allen Puffersubstanzen zu einem ausgeprägten, wenn auch unterschiedlichen Anstieg des pH-Wertes (jeweils $p \cong 0,02$ $n = 7$). Dabei wurde unter NaOH und Tris die bei pH 7,4 Noradrenalin gemessenen Bezugswerte wieder vollständig erreicht (jeweils $p \cong 0,1$ $n = 7$), bicarbonatgepufferte Medien steigerten den pH-Wert des Effluates jeoch um 0,18 pH-Einheiten ($p \cong 0,02$ $n = 7$) über den entsprechenden Wert zu Versuchsbeginn (7,4 Noradrenalin) auf pH 6,62 (Tab. 19, Abb. 7).

Bezüglich der Größe des intraventrikulären Druckes und des Sauerstoffverbrauches fiel eine Verminderung des Meßergebnisses nach Noradrenalin-Infusion gegenüber der vor Noradrenalin-Zugabe auf (Tab. 15 und 16). Bei einem pH-Wert von 7,4 im Perfusionsmedium sank der intraventrikuläre Druck um durchschnittlich 25% ($p \cong 0,02$ $n = 7$) des Wertes vor Nor-

adrenalin-Infusion ab. Der Sauerstoffverbrauch verminderte sich jedoch nur in der NaOH-Reihe um 24% ($p \leq 0,02$ $n = 7$) und in der Bicarbonatgruppe um 12% ($p \leq 0,02$ $n = 7$) gegenüber den vor Noradrenalin-Zugabe registrierten Ergebnissen, nicht jedoch in der Trispuffer-Gruppe ($p \geq 0,1$ $n = 7$). Der relative Wirkungsgrad der Herzen nach Noradrenalin-Infusion fiel jedoch nur in der Bicarbonatgruppe um 15% ($p \leq 0,02$ $n = 7$), nicht jedoch in der NaOH- und Trispuffer-Gruppe (jeweils $p \geq 0,1$ $n = 7$). Verminderung des pH-Wertes im Perfusat auf pH 6,8 ließ den intraventrikulären Druck in der NaOH- und Tris-Gruppe um 19% ($p \leq 0,02$ $n = 7$) bzw. 13% ($p \leq 0,05$ $n = 7$) unter den vor Noradrenalin-Zugabe registrierten Wert absinken, dagegen konnte in der Bicarbonatreihe keine Signifikanz ($p \geq 0,1$ $n = 7$) von Noradrenalin auf den $P_{\max}$ festgestellt werden (Tab. 19). Der Sauerstoffverbrauch der Herzen fiel dagegen in der NaOH- und Bicarbonat-Gruppe um 11% ($p \leq 0,05$ $n = 7$) bzw. 9% ($p \leq 0,05$ $n = 7$) unter den vor Noradrenalin-Infusion gemessenen Wert. Jedoch konnte ein Einfluß des Noradrenalin in der Trisreihe auf den Q_{O_2} nicht festgestellt werden ($p \geq 0,1$ $n = 7$) (Tab. 16). Der relative Wirkungsgrad der Herzen wurde durch Noradrenalin-Zugabe in den drei Puffergruppen nicht signifikant verändert ($p \geq 0,1$ $n = 7$). Analog den Verhältnissen zu Versuchsbeginn (pH 7,4) sank der intraventrikuläre Druck nach Anhebung des pH-Wertes im Perfusionsmedium auf pH 7,1 und pH 7,4 nach Noradrenalin-Infusion bei allen Puffersubstanzen auffällig ($p \leq 0,05$ $n = 7$) ab (Tab. 15), ebenso der Q_{O_2} außer bei Trispuffer ($p \geq 0,1$ $n = 7$) (Tab. 16). Die Verminderung der beiden Parameter war am stärksten unter Bicarbonatpufferung ausgeprägt. Da nach Noradrenalin-Infusion der Q_{O_2} weniger stark abfiel als der Q_{O_2} gegenüber den vor Noradrenalin-Zugabe gemessenen Werten, wurde der relative Wirkungsgrad der Herzen unter allen Puffersubstanzen nach Noradrenalin-Infusion gegenüber den vor Noradrenalin-Zugabe registrierten Werten auffällig ($p \leq 0,05$ $n = 7$) vermindert.

Veränderungen des Perfusionsdruckes als indirektes Maß des Koronarwiderstandes bei Variation des pH-Wertes, der Pufferlösungen und der Pharmaka.

Unter sämtlichen in der Arbeit untersuchten Versuchsbedingungen (pH-Variation, Puffersubstanzen, Digitoxigenin und Noradrenalin) war die mittlere Differenz der Perfusionsdruckeinzelwerte zwischen Versuchsanfang und -ende nicht signifikant unterschiedlich ($p \cong 0,1$ $n = 7$).

Vergleich der Wirkungen verschiedener Puffer auf Mechanik und Stoffwechsel des isolierten Meerschweinchenherzens.

Zur Prüfung der Frage eines Einflusses der benutzten Puffersubstanzen auf die gemessenen Funktionsgrößen wurden die Veränderungen der gemessenen Parameter in Abhängigkeit vom pH-Wert des Perfusates gegenüber den bei pH 6,8 gewonnenen Ergebnissen in Prozent der Ausgangslage angegeben. Abb. 8 verdeutlicht den Effekt der Puffersubstanzen auf den intraventrikulären Druck, den Sauerstoffverbrauch und den relativen Wirkungsgrad der Herzmuskelkontraktion in der Kontrollserie. Es ist ersichtlich, daß die Anhebung des pH-Wertes auf 7,1 und weiter auf 7,4 im Perfusionsmedium mittels Tris und NaOH zu einer identischen Steigerung bezüglich $P_{\max}$ und des QO_2 führte. Gegenüber dem Trispuffer erhöhte Bicarbonat den intraventrikulären Druck um 13% (pH 7,1; $p \cong 0,02$ $n = 6$) bzw. 17% (pH 7,4; $p \cong 0,05$ $n = 6$) und analog den Sauerstoffverbrauch um 15% (pH 7,1; $p \cong 0,01$ $n = 6$) bzw. 17% (pH 7,4; $p \cong 0,01$ $n = 6$). Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen Bicarbonat und NaOH bezüglich der beiden Parameter und in beiden pH-Stufen gesichert werden (jeweils $p \cong 0,1$ $n = 6$). Entsprechend dem Verhalten von $P_{\max}$ übertraf die Erhöhung der Druckanstiegsgeschwindigkeit unter Bicarbonat bei pH 7,1 und 7,4 jene unter Tris und NaOH um den gleichen Betrag, jedoch konnte dies nur gegenüber Tris statistisch gesichert werden ($p \cong 0,01$ $n = 6$) (Tab. 8). Bezüglich der Erschlaffungsgeschwindigkeit ließen sich vor allem wegen der großen Abweichungen um die Mittelwerte keine signifikant unterschied-

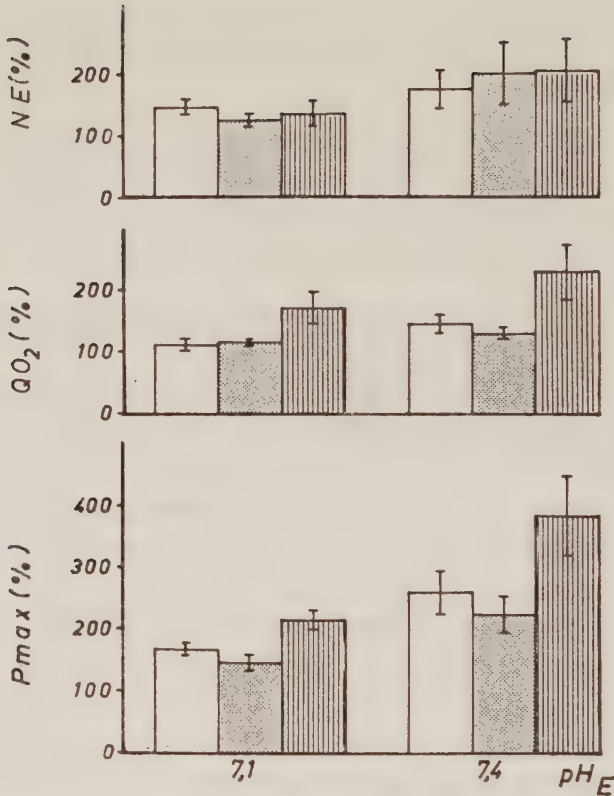


Abb. 8

Der Einfluß verschiedener Puffersubstanzen in Abhängigkeit vom pH-Wert des Perfusates (pH_E) auf den intraventrikulären Druck (P_{max} in mmHg), den Sauerstoffverbrauch (QO_2 in $\mu l/gFGmin^{-1}$) und des relativen Wirkungsgrades (NE).

Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) in Prozent der Ausgangslage ($= pH\ 6,8 = 100\%$) aus 6 ($NaOH$, $NaHCO_3$) bzw. 7 (Tris) Einzelversuchen.

$NaOH$ (leere Säulen), Tris (Punkte), $NaHCO_3$ (vertikale Linien).

lichen Effekte zwischen den Pufferlösungen verifizieren (Tab. 8).
Gleiches gilt für den relativen Wirkungsgrad der Herzmuskelkontraktionen. Die Kontraktionsanstiegs-, Erschlaffungs- und die Gesamtkontraktionszeiten der Herzen wurden durch die Puffersubstanzen nicht unterschiedlich beeinflusst (jeweils $p \cong 0,1$ $n = 6$) (Tab. 9).

Die Prüfung eines Einflusses der Pufferlösungen auf die pH-Regulation der Herzmuskelzelle durch Bestimmung des pH-Wertes des Effluates gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Puffern bei pH 7,1 (NaOH: $p \cong 0,1$ $n = 6$; Tris: $p \cong 0,1$ $n = 7$; HCO_3 : $p \cong 0,1$ $n = 6$). Anhebung des pH-Wertes im Perfusionsmedium auf 7,4 erbrachte bei Anwendung von Bicarbonat eine pH-Steigerung im Effluat gegenüber NaOH um 0,27 pH-Einheiten und gegenüber Tris um 0,31 pH-Einheiten auf pH 6,99 ($p \cong 0,02$ $n = 6$) (Tab. 10).

Bei Zugabe von Digitoxigenin war der prozentuale Anstieg bei pH 7,1 bezüglich des intraventrikulären Druckes mit 68% (NaOH 51%, Tris 29%) und der Sauerstoffverbrauch der Herzen mit 23% (NaOH 11%, Tris 18%) unter Bicarbonat am ausgeprägtesten. Während für P_{max} die Unterschiede zwischen den Pufferlösungen statistisch gesichert werden konnten (NaOH-Tris: $p \cong 0,01$ $n = 7$; NaOH- HCO_3 : $p \cong 0,02$ $n = 7$; Tris- HCO_3 : $p \cong 0,01$ $n = 7$), galt dies hinsichtlich des QO_2 nur zwischen NaOH und Tris ($p \cong 0,05$ $n = 7$) bzw. NaOH und NaHCO_3 ($p \cong 0,01$ $n = 7$) nicht jedoch zwischen Tris und NaHCO_3 ($p \cong 0,1$ $n = 7$) (Abb. 9). Der Quotient aus prozentualem Anstieg von P_{max} zu prozentualer QO_2 -Erhöhung war bei allen verwandten Puffersubstanzen gleich.

Anhebung des pH-Wertes im Perfusionsmedium auf 7,4 führte zu einer weiteren Steigerung des intraventrikulären Druckes um 58% (NaOH), 44% (NaHCO_3) und 54% (Tris). Es konnte jedoch keine statistisch unterschiedliche Wirkung (jeweils $p \cong 0,1$ $n = 7$) der einzelnen Puffer auf die Größe des intraventrikulären Druckanstieges nachgewiesen

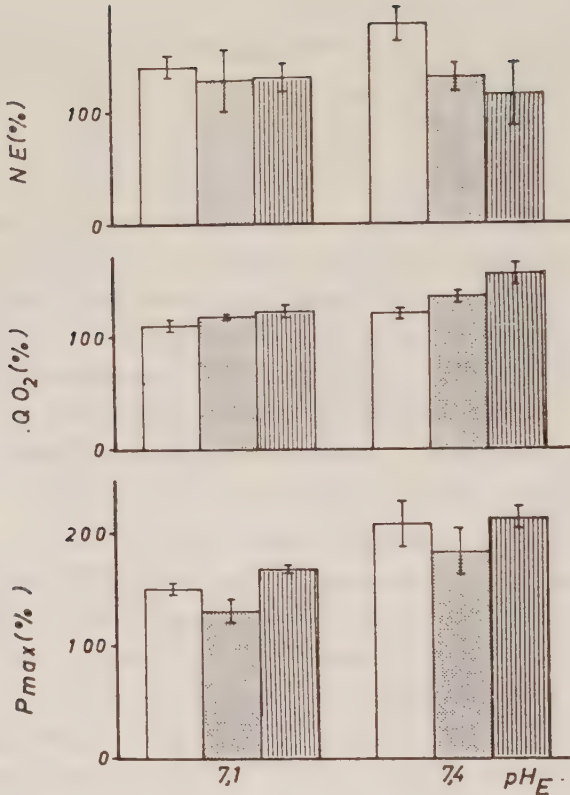


Abb. 9

Der Einfluß verschiedener Puffersubstanzen unter Digitoxigenin in Abhängigkeit vom pH-Wert des Perfusates (pH_E) auf den intraventrikulären Druck (P_{max} in mmHg), den Sauerstoffverbrauch (Q_{O_2} in $\mu l/gFGmin^{-1}$) und den relativen Wirkungsgrad (NE).

Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) in Prozent der Ausgangslage (= pH 6,8 = 100 %) aus 8 (NaOH) bzw. 7 (Tris, $NaHCO_3$) Einzelversuchen.

NaOH (leere Säulen), Tris (Punkte), $NaHCO_3$ (vertikale Linien).

werden (Tab. 12, Abb. 9). Auch der Sauerstoffverbrauch wurde nach Erhöhung des pH-Wertes im Perfusat auf 7,4 analog dem Verhalten des $P_{\max}$ um 10 % (NaOH), 18 % (Tris) und 30 % (NaHCO_3) gesteigert (Tab. 11 Abb 9). Der Anstieg des Q_{O_2} , der mit NaOH-Tyrode perfundierten Herzen war jedoch auffällig ($p \leq 0,05$ $n = 7$) bzw. signifikant ($p \leq 0,01$ $n = 8$) geringer als bei Perfusion der Herzen mit Tris und NaHCO_3 gepufferten Lösungen. Entsprechend dem Verhältnis von $P_{\max}$ und Q_{O_2} zeigte der relative Wirkungsgrad der Herzkontraktion bei Anwendung von NaOH gepufferter Tyrode gegenüber der vorhergehenden pH-Stufe (7,1), einen um 30% ($p \leq 0,01$ $n = 8$) höheren Anstieg, während dies für Tris und NaHCO_3 gepufferte Lösungen nicht statistisch gesichert werden konnte (jeweils $p \leq 0,01$ $n = 7$) (Abb. 9). Weiterhin ließ die Anwendung NaOH gepufferter Perfusionslösungen eine signifikante Erhöhung des relativen Wirkungsgrades über die mit Tris und Bicarbonat erzielten Werte erkennen ($p \leq 0,01$ $n = 8$). Auf Grund der großen mittleren Abweichungen von den Mittelwerten wiesen die Geschwindigkeiten der Herzmuskelkontraktion in beiden pH-Stufen keine Abhängigkeit von den genannten Pufferlösungen auf (Tab. 12).

Noradrenalin-Zugabe führte bei gleichzeitiger Anhebung des pH-Wertes im Perfusat auf 7,1 mittels Bicarbonat zu einer Steigerung des intraventrikulären Druckes um 436 %, unter Tris und NaOH dagegen nur um 274 % bzw. 220 % (Tab. 15, Abb. 10). Diese unterschiedlichen Effekte der Puffersubstanzen bezüglich der Steigerung des intraventrikulären Druckes der Herzen konnte auf dem 5%-Niveau abgesichert werden ($p \leq 0,05$ $n = 7$). Ein weiteres Anheben des pH-Wertes auf 7,4 bewirkte unter Einwirkung von Tris und Bicarbonat noch einmal eine kräftige Erhöhung des intraventrikulären Druckes um 121% bzw. 128%, bei Einfluß von NaOH dagegen nur um 41% (Tab. 15, Abb. 10). Zwischen den mittels NaOH-Puffern einerseits und den mittels Tris und Bicarbonat andererseits gewonnenen Ergebnissen konnte eine Signifikanz auf dem 1%-Niveau gesichert werden (NaOH-Tris: $p \leq 0,01$ $n = 7$; NaOH-

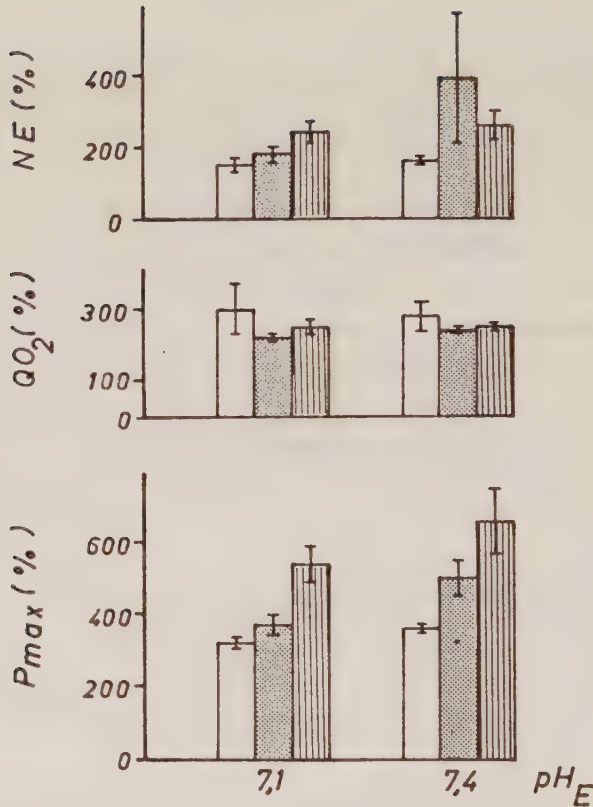


Abb. 10

Der Einfluß verschiedener Puffer bei Einwirkung von Noradrenalin in Abhängigkeit vom pH-Wert des Perfusates (pH_E) auf den intra-ventrikulären Druck (P_{max} in mmHg), den Sauerstoffverbrauch (QO_2 in $\mu l/gFGmin^{-1}$) und den relativen Wirkungsgrad (NE). Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) in Prozent der Ausgangslage (= pH 6,8 vor Noradrenalin = 100 %) aus jeweils 8 Einzelversuchen.

NaOH (leere Säulen), Tris (Punkte), $NaHCO_3$ (vertikale Linien).

NaHCO_3 : $p \leq 0,01$ $n = 7$; NaHCO_3 -Tris: $p \leq 0,1$ $n = 7$). Im Unterschied zum Verhalten von P_{max} wurde der Sauerstoffverbrauch der Herzen sowohl bei Anheben des pH-Wertes im Perfusat auf 7,1 wie 7,4 gegenüber der Ausgangslage unter allen verwandten Puffersubstanzen nicht verändert (jeweils $p \leq 0,1$ $n = 7$). Weiterhin ließen im Gegensatz zu P_{max} unter Noradrenalin keine unterschiedlichen Einflüsse der Puffer auf den QO_2 sichern (Tab. 16, Abb. 10). Desgleichen zeigte auch der relative Wirkungsgrad der Herzmuskelkontraktion in beiden pH-Stufen des Perfusates keine Abhängigkeit von der Art der benutzten Puffersubstanz. Entsprechend dem Verhalten des intraventrikulären Druckes wurden die Geschwindigkeiten der Herzkontraktion bei Erhöhung des pH-Wertes im Perfusat auf 7,1 und 7,4 unter Noradrenalin am stärksten durch Bicarbonat gesteigert (Tab. 17). Bezüglich dp/dt_c konnten diese Befunde jedoch nur gegenüber NaOH ($p \leq 0,02$ $n = 7$) auf beiden pH-Niveaus statistisch gesichert werden; bei dp/dt_r nur auf der pH-Stufe 7,4 gegenüber Tris ($p \leq 0,05$ $n = 7$) und NaOH ($p \leq 0,01$ $n = 7$).

Der pH-Wert des Effluates war bei einem pH-Wert im Perfusat von 7,1 unabhängig von der verwandten Puffersubstanz. Anheben des pH-Wertes auf 7,4 mittels Bicarbonat bewirkte eine signifikante Erhöhung des pH-Wertes im Effluat von 0,14 pH-Einheiten gegenüber den beiden anderen Puffermedien (NaOH-NaHCO_3 : $p \leq 0,01$ $n = 7$; Tris-NaHCO_3 : $p \leq 0,01$ $n = 7$) (Tab. 19).

Vergleich der Wirkung verschiedener Puffer auf die Lactatkonzentration des Herzmuskels.

Die Lactatkonzentration des Herzmuskels (Tab. 20, Abb. 11) betrug in der Kontroll- wie bei Perfusion mit NaOH gepufferter Tyrode 390 ± 50 nM/gFG, mit Tris gepufferter Tyrodelösung 471 ± 31 nM/gFG und bei Perfusion mit NaHCO_3 versetzter Tyrode 572 ± 61 nM/gFG. Eine statistisch signifikante Beziehung der Lactatproduktion des Herzmuskels in Abhängigkeit von der verwandten Puffersubstanz konnte nicht gesichert werden (jeweils $p \leq 0,1$ $n = 6$ (NaOH , NaHCO_3);

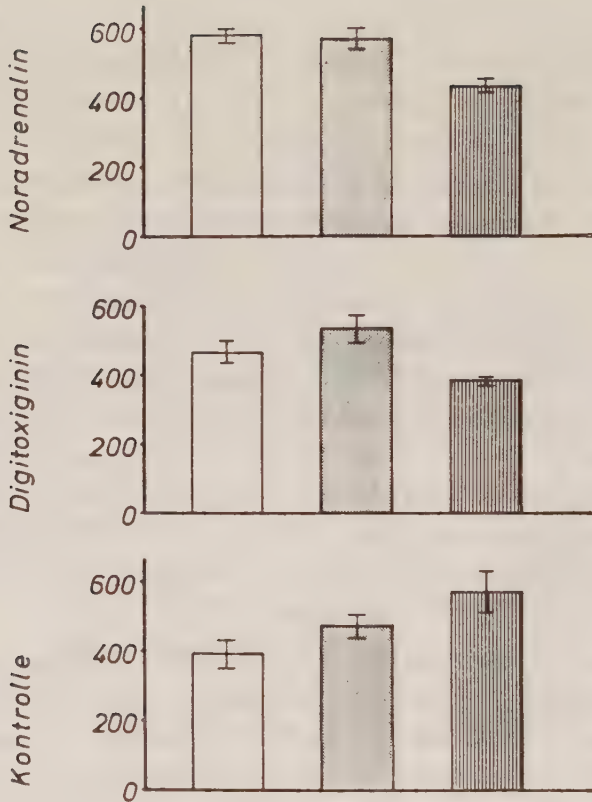


Abb. 11

Verhalten von Lactatabgabe (in nM/gFG) bei Einwirkung verschiedener Puffer (Ordinate) unter Noradrenalin (oberes Säulendiagramm) und Digitoxigenin (mittleres Säulendiagramm) im Vergleich zur Kontrolle (unteres Säulendiagramm).

Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus: Kontrolle: 6 (NaOH, NaHCO₃) bzw. 7(Tris) Einzelversuchen. Digitoxigenin: 8 (NaOH) bzw. 7 (Tris, NaHCO₃) Einzelversuchen. Noradrenalin: jeweils 8 (NaOH, Tris, NaHCO₃) Einzelversuchen. NaOH (Leere Säulen), Tris (Punkte), NaHCO₃ (vertikale Linien).

$n = 7$ (Tris)).

Bei Zugabe von Digitoxigenin fiel auf, daß die mittlere Lactatkonzentration im Herzmuskel mit 386 ± 17 nM/gFG signifikant ($p \leq 0,01$ $n = 7$) geringer war, als in den Trisversuchen mit 535 ± 24 nM/gFG. Zwischen der in den NaOH-Versuchen ermittelten mittleren Lactatkonzentration von 461 ± 34 nM/gFG und jener in der Bicarbonatversuchsreihe ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen ($p \geq 0,1$ $n = 7$).

Anwendung NaOH gepufferter Tyrodelösungen bei gleichzeitiger Noradrenalin-Infusion zeigte mit 432 ± 17 nM/gFG eine signifikant geringere ($p \leq 0,01$ $n = 7$) Lactatkonzentration im Herzmuskel als bei Perfusion mit Tris- (570 ± 24 nM/gFG) und Bicarbonat-haltiger (582 ± 13 nM/gFG) Tyrodelösungen.

Versuchsreihen	NaOH	Tris	NaHCO ₃
Kontrolle	390 ± 50	471 ± 31	572 ± 61
Digitoxigenin	461 ± 34	535 ± 24	386 ± 17
Noradrenalin	582 ± 13	570 ± 24	432 ± 17

Tabelle 20:

Der Einfluß von Digitoxigenin und Noradrenalin gegenüber der Kontrolle bei verschiedenen Puffersubstanzen auf die Lactatkonzentration des isolierten Meerschweinchenmyocards (in nM/gFG).

Vergleich der Wirkungen von Digitoxigenin und Noradrenalin

Analog der Prüfung der Frage eines Einflusses der benutzten Puffersubstanzen auf die gemessenen Funktionsgrößen wurden die in den verschiedenen Puffersubstanzen einander entsprechenden Versuchsreihen der Kontroll- und Digitoxigeninversuchsserie gegenüber gestellt. Zur gleichzeitigen Registrierung

der Wirkungen der Puffersysteme auf die Meßgrößen wurden wieder die bei dem pH-Wert des Perfusates von 6,8 gewonnenen Ergebnisse als Bezugspunkte gewählt. Bei einem pH-Wert der Perfusionslösung von 7,1 lag der intraventrikuläre Druck der NaOH-gepufferten Tyrode unter Kontrollbedingungen um 67% ($p \leq 0,05$ $n = 6$) über dem der Digitoxigeninserie, während für die beiden anderen Puffermedien keine signifikanten Unterschiede gefunden wurden.

Der Anstieg des Sauerstoffverbrauches der Herzen war auf diesem pH-Niveau mit 47% ($p \leq 0,05$ $n = 6$) unter Bicarbonat bei gleichzeitiger Digitoxigeninzufuhr auffällig geringer als in der Kontrollgruppe. Anwendung von NaOH und Trispuffer ließen keine signifikanten Differenzen (jeweils $p \leq 0,1$ $n = 6$ bzw. 7) zwischen den beiden Versuchsserien erkennen. Bezüglich des relativen Wirkungsgrades der Herzmuskelkontraktion konnten auf dem pH-Niveau 7,1 keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontroll- und der Digitoxigeninversuchsreihe gesichert werden (jeweils $p \leq 0,1$ $n = 6$). Analog dem Verhalten des Q_{O_2} war bei pH 7,1 die Erhöhung der Druckanstiegsgeschwindigkeit mit 53% unter Bicarbonat bei gleichzeitiger Digitoxigeninzufuhr auffällig ($p \leq 0,05$ $n = 6$) geringer als in der Kontrollgruppe. Für NaOH und Tris gepufferte Perfusionsmedien konnten keine signifikanten Unterschiede (NaOH: $p \leq 0,1$ $n = 6$; Tris: $p \leq 0,1$ $n = 7$) zwischen der Kontroll- und der Digitoxigeninserie gesichert werden. Hinsichtlich der Erschlaffungsgeschwindigkeit der Herzmuskelkontraktion konnten keine Unterschiede zwischen den beiden Versuchsserien festgestellt werden. Der pH-Wert des Effluates lag auf der pH-Stufe 7,1 in der Digitoxigeninserie bei Anwendung von Trispuffer um 0,11 pH-Einheiten höher ($p \leq 0,01$ $n = 7$) als unter demselben Puffer in der Kontrollversuchsreihe. Bezüglich der beiden anderen Puffersubstanzen (NaOH, $NaHCO_3$) konnten keine gesicherten Unterschiede zwischen den Versuchsserien nachgewiesen werden (jeweils $p \leq 0,1$ $n = 6$).

Anhebung des pH-Wertes des Perfusates auf 7,4 führte unter Kontrollbedingungen im Gegensatz zur vorausgegangenen pH-Stufe bei Anwendung

von Bicarbonat zu einem um 176% ($p \leq 0,01$ $n = 6$) höheren Anstieg des intraventrikulären Druckes als unter Digitoxigenin. Für NaOH und Trispuffer konnte kein signifikanter Unterschied (NaOH: $p \leq 0,1$ $n = 6$; Tris: $p \leq 0,1$ $n = 7$) zwischen der Kontroll- und Digitoxigeninserie nachgewiesen werden. Der Q_{O_2} zeigte in der Kontrollserie unter Bicarbonat keine dem $P_{\max}$ -Anstieg entsprechende Steigerung. Es konnten für alle drei Puffer keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontroll- und der Digitoxigeninversuchsreihe gesichert werden (jeweils $p \leq 0,1$ $n = 6$). Der relative Wirkungsgrad der Herzmuskelkontraktion lag unter Tris bei Digitoxigeneinfluß um 89% ($p \leq 0,01$ $n = 6$) über dem entsprechenden Wert in der Kontrollserie. Im Gegensatz dazu konnten hinsichtlich NaOH- und Bicarbonat gepufferter Perfusionsmedien keine signifikanten Differenzen zwischen der Kontroll- und Digitoxigeninserie gesichert werden (jeweils $p \leq 0,1$ $n = 6$). Die Geschwindigkeiten der Herzmuskelkontraktion lagen analog dem Anstieg des intraventrikulären Druckes unter Bicarbonat in der Kontrollserie um 186% (dp/dt_c) bzw- 162% (dp/dt_r) (jeweils $p \leq 0,05$ $n = 6$) auffällig über den entsprechenden Werten der Digitoxigeninserie. Die Anspannungszeit wurde auf den pH-Stufen 7,1 und 7,4 nicht signifikant unterschiedlich durch Digitoxigenin im Vergleich zur Kontrolle beeinflusst, unabhängig von der angewandten Puffersubstanz. Hinsichtlich der Erschlaffungszeit ließ sich auf dem pH-Niveau 7,4 in der Digitoxigeninserie eine Verkürzung um 10 msec auf 169 msec ($p \leq 0,01$ $n = 6$) gegenüber der Kontrollserie bei Anwendung Bicarbonat gepufferter Tyrodelösung nachweisen. Anhebung des pH-Wertes des Perfusates auf 7,1 mittels NaOH verkürzte die Gesamtkontraktionszeit von 321 msec unter Kontrollbedingungen auf 316 msec unter Digitoxigenin ($p \leq 0,05$ $n = 6$). Dagegen führte die Anwendung von Trispuffer in der Digitoxigeninserie zu einer Verlängerung dieses Parameters auf 333 msec gegenüber der Kontrollserie von 309 msec ($p \leq 0,05$ $n = 6$). Bei Benutzung Bicarbonat gepufferter Medien wurden zwischen der Kontroll- und der Digitoxigeninserie keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Gesamtkontraktionszeit gefunden ($p \leq 0,1$ $n = 6$).

Steigerung des pH-Wertes des Perfusionsmediums auf 7,4 mittels NaOH und Bicarbonat führte unter Digitoxigenin zu einer Verkürzung der Gesamtkontraktionszeit um 19 msec auf 302 msec, bzw. um 25 msec auf 297 msec ($p \leq 0,05$ $n = 6$) gegenüber der Kontrollserie.

Die Lactatkonzentration im Herzmuskel zeigte für NaOH und Tris gepufferte Tyrodelösungen keine Unterschiede zwischen den beiden Versuchsserien. Eine Verminderung der Lactatproduktion um 15% auf 386 nM/gFG ($p \leq 0,05$ $n = 6$) konnte jedoch in der Digitoxigeninserie unter Bicarbonat gegenüber der Kontrolle gesichert werden.

Eine vergleichende Betrachtung der Äquilibriumphasen der Kontrollversuche mit jenen der Noradrenalinversuche, vor Infusion von Noradrenalin sollte zeigen, ob und in welchem Ausmaß P_{max} , QO_2 und der relative Wirkungsgrad der Herzmuskelkontraktion unter jeweils gleichen pH- und Pufferbedingungen durch die vorausgegangenen Noradrenalin-Infusionen gegenüber der Kontrolle beeinflusst wurden. Als Bezugspunkte dienten wiederum die in den Äquilibriumphasen bei pH 6,8 gewonnenen Ergebnisse.

Der Anstieg des intraventrikulären Druckes übertraf bei Anwendung von NaOH und Bicarbonat in der Kontrollgruppe jene der Noradrenalingruppe auffällig um jeweils 45% ($p \leq 0,05$ $n = 6$) bei einem pH-Wert des Perfusates von 7,1. Dagegen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchsserien bezüglich des Trispuffers gesichert werden. Der Sauerstoffverbrauch der Herzen auf diesem pH-Niveau führte jedoch in der Kontrollserie nur bei Bicarbonat zu einem um 53% ($p \leq 0,05$ $n = 6$) höheren Anstieg über jenen der Noradrenalinserie. Bezüglich der beiden anderen Puffersysteme konnten keine signifikanten Differenzen zwischen beiden Versuchsgruppen nachgewiesen werden (jeweils $p \geq 0,1$ $n = 6$). Der relative Wirkungsgrad der Herzmuskelkontraktion lag in Analogie zum Verhalten von P_{max} unter NaOH in der Kontrollgruppe um 62% ($p \leq 0,05$ $n = 6$) über der Noradrenalingruppe. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Versuchsserien konnten für Tris und Bicarbonat gepufferten Medien gesichert werden.

Anhebung des pH-Wertes des Perfusates auf 7,4 führte gegenüber der Noradrenalin-Versuchsserie in der Kontrollserie unter allen Puffersubstanzen zu einer auffälligen Steigerung des intraventrikulären Druckes (jeweils $p \leq 0,05$ $n = 6$). Am stärksten ausgeprägt war diese Erhöhung unter Bicarbonat mit 174% ($p \leq 0,05$ $n = 6$), am geringsten unter Tris mit 79% ($p \leq 0,05$ $n = 6$), während NaOH mit 101% ($p \leq 0,05$ $n = 6$) nur wenig über diesem Wert lag. Hinsichtlich des Q_{O_2} konnte in der Kontrollgruppe nur bei Verwendung von Tris und Bicarbonat ein um 29% ($p \leq 0,05$ $n = 6$) bzw. 104% ($p \leq 0,05$ $n = 6$) höherer Anstieg gegenüber der Noradrenalingruppe nachgewiesen werden. Dagegen zeigte die Auswertung der Ergebnisse bezüglich des relativen Wirkungsgrades der Herzen in der Kontrollgruppe nur bei Anwendung von NaOH einen um 16% ($p \leq 0,05$ $n = 6$) höheren Wert im Vergleich zur Noradrenalinserie, nicht jedoch bei Benutzung der beiden anderen Pufferlösungen. Die Lactatproduktion im Herzen zeigte für alle verwandten Puffersubstanzen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontroll- und der Noradrenalinversuchsserie (jeweils $p \leq 0,1$ $n = 6$).

D. DISKUSSION

Die Mehrzahl der Autoren vertritt heute die Auffassung, daß eine metabolische Azidose in vivo und in vitro eine Abnahme der intraventrikulären Druckentwicklung des Herzens bewirkt (MCELROY et al., 1958; LORKOVIC, 1966; KOHLHARDT et al., 1967; WILDENTHAL et al., 1968; KO und PARADISE, 1970; SCHAER, 1973). Allerdings war dieser Befund wie Untersuchungen von GOODYER et al., (1961) und DOWNING et al. (1965) zeigten nicht regelmäßig auszulösen. Diese Autoren sahen bei Verminderung der extrazellulären Wasserstoffionenkonzentration von pH 7,4 auf 7,1 bzw. 6,8 an Hunde- bzw. Katzenherzen in situ keine Änderung des intraventrikulären Druckes. Ein in vivo Versuchen an Hunden gefundener Anstieg der Plasmakatecholamine bei Verminderung des extrazellulären pH-Wertes von pH 7,4 auf 7,0 (FORD et al., 1968) kann die abweichenden Befunde nicht erklären, da die Katecholaminerhöhung wahrscheinlich mit einem Abfall des endogenen Noradrenaliningehaltes verbunden ist (PEACH et al., 1970). Selbst wenn noch genügend sympathischer Transmitter vorhanden wäre, könnte es nur abgeschwächt wirksam werden, da eine Erhöhung der extrazellulären Wasserstoffionenkonzentration zu einer Verminderung in der Ansprechbarkeit der β -Rezeptoren und darüber hinaus zu einer Abnahme der Konzentration des biologisch wirksamen Noradrenalin-Kations führt (SCHÜMANN et al., 1972; REYNOLDS und HARDMANN, 1965). Es kann im Augenblick nicht entschieden werden, worauf die Abschwächung der Ansprechbarkeit der β -Rezeptoren durch eine erhöhte Wasserstoffionenkonzentration beruht. Ein zweiter Ansatzpunkt zur Klärung der Wirkung von Noradrenalin bei Azidose

zeigt sich an den Folgereaktionen des Noradrenalin bezüglich des Stoffwechsels. Infolge der verminderten Noradrenalinkonzentration kommt es zu einer Senkung der cAMP-Konzentration (OPIE, 1969). Dadurch wird die Aktivität stoffwechselregulierender Enzyme, wie z.B. phosphorylierender Kinasen reduziert (OPIE, 1969). Darüber hinaus wird die Noradrenalininduzierte Lipolyse durch Verminderung der Konzentration von cAMP und der Adenylcyclase gehemmt (NAHAS et al., 1967). Es ist jedoch bisher ungeklärt, ob diese beschriebenen Veränderungen im Zellstoffwechsel als primäre Ursache einer Kontraktionskraftminderung verantwortlich sein können. Die Befunde, die keine Veränderungen der intraventrikulären Druckentwicklung bei der extrazellulären Azidose zeigten, könnten ihre Erklärung in Speziesunterschieden finden. So konnte am isolierten, elektrisch gereizten Taubenventrikel keine Änderung des intraventrikulären Druckes über den gesamten pH-Bereich zwischen pH 6,5 und 10,0 festgestellt werden (SERRANO et al., 1973). Nach heutiger Auffassung stellen die transmembranären Fluxe monovalenter Kationen, vor allem Na^+ - und K^+ -ionen die Basis für die Erregungsleitung der Zellmembran dar, während die freie intrazelluläre Calciumkonzentration als Folge der elektromechanischen Koppelungsvorgänge ansteigt (Lit. bei FLECKENSTEIN, 1972).

Die Auswirkungen einer metabolischen Azidose auf Zellmembran und monovalente Kationen bestehen in einer Verminderung des Membranpotentials als deren Ursache die Erhöhung des Austausches für Na^+ - und K^+ -ionen gesehen wird (TOBIN, 1958; KÜCHLE und SINZ, 1965; CARMELIET und BOOSTEELS, 1969), wobei z.B. der K^+ -Efflux den K^+ -Influx überwiegt. Gleichzeitig wird das Bicarbonat-Ion im Extrazellulärraum vermindert (TOBIN, 1958).

Bei der großen Bedeutung, die das Calcium für den Kontraktionsprozeß selbst besitzt (Übers. bei WOOD, 1969; NAYLER 1967; REUTER, 1974) stellt sich die Frage, ob die gefundenen Veränderungen des intraventrikulären Druckes primär auf eine Veränderung im cellulären Ca-Haushalt zurückgeführt werden können. Nach Untersuchungen von NOACK et al. (1971) an isolierten Meerschweinchenvorhöfen führt eine Erniedrigung des pH-Wertes in dem Bereich von pH 8,0 auf 7,0 zu einer Abnahme der Ca^{45} -Aufnahme. Umgekehrt spricht für eine verminderte Bereitstellung von Calcium, daß die durch die Azidose bis auf pH 6,8 hervorgerufene Verminderung des intraventrikulären Druckes durch eine Erhöhung der Calciumkonzentration im Perfusat aufgehoben werden konnte (SAFER und DAVIES, 1974). Auf Grund dieser Befunde sind am ehesten Wechselbeziehungen zwischen Calcium- und Wasserstoffionen anzunehmen. In Erwägung zu ziehen ist dabei eine Veränderung der Bindungsfähigkeit von Calcium an den Bindungsstellen im sarkoplasmatischen Retikulum, da der Nachweis einer Affinitätssteigerung von Calciumionen zu den Strukturen des sarkoplasmatischen Retikulums bei Erhöhung der Wasserstoffionen geführt wurde (NAKAMARU und SCHWARTZ, 1970; SCHWARTZ, 1972). Daraus würde einerseits eine erhöhte Bindung von Calcium an seine intrazellulären Bindungsstellen resultieren, zum anderen aber auch eine verminderte Bereitstellung von Calciumionen für den Kontraktionsprozeß. Ebenso wäre es denkbar, daß an den kontraktile Proteinen die erhöhte Wasserstoffionenkonzentration der Herzmuskelzellen durch Veränderung der Calcium-Troponin Bindung, z.B. durch Strukturveränderungen die Bindung von Calcium behindert, oder dieses mit Wasserstoffionen um Bindungsstellen konkuriert. Formal würde sich beides in einer Abschwächung der Calciumwirkung an den kontraktile Proteinen äußern, in dem die Bildung des für die Kontraktion wichtigen Myosin-Aktin-Komplexes verringert würde (MORKIN und LA RAJA, 1974).

Der in den Kontrollversuchen bei azidotischer Stoffwechsellaage beobachtete Abfall des QO_2 um nur 25% im Gegensatz zur Verminderung des P_{max} um 50% gegenüber der Ausgangslage (d.h. Tyrode ohne Na-Bicarbonat, pH 7,4) könnte unter der Voraussetzung, daß das energiebildende System gekoppelt ist, für eine aus der Funktionsabnahme sekundär resultierende Verminderung der Energieverwertung sprechen. Andererseits ergaben Untersuchungen des Zellstoffwechsels bei Azidose Hinweise auf eine verminderte Energiebereitstellung. Als Schlüsselenzym des Wasserstoffionenangriffes im Intermediärstoffwechsel gilt die Phosphofructokinase (MANSOUR, 1963; HALPERIN, 1969). Diese "Schrittmacherezym" (KARLSON, 1974) wird durch eine Erhöhung der Wasserstoffionenkonzentration gehemmt. Dementsprechend konnte auch eine Verminderung der Glucoseoxidation bei gleichzeitigem Anstieg der mitochondrialen NAD^+ nachgewiesen werden (SAFER und DAVIES, 1974). Sank der pH-Wert des Perfusates von pH 7,4 auf 6,6 ab, resultierte daraus eine Verminderung der ATP- und Kreatinphosphatkonzentration im Herzmuskel um 30% bzw. 70%, bei gleichzeitigem Anstieg der Lactatkonzentration (SCHAFFER et al., 1974).

Trotzdem erscheint es unwahrscheinlich, daß die dargestellten Veränderungen des Intermediärstoffwechsels primär die Ursache der Senkung des intraventrikulären Druckes sind, da sich an isolierten Rattenherzen bei Abfall des pH-Wertes bis auf 6,8 keine Verminderung der ATP- und Kreatinphosphatkonzentration nachweisen ließ. Erst eine weitere Verminderung des pH-Wertes auf pH 6,6 führte zu einer Senkung der ATP-Konzentration und zu einer Abnahme des intraventrikulären Druckes. In diesem Fall reagierten die Herzen bei Erhöhung der Calciumkonzentration nicht mehr mit einer Zunahme des intraventrikulären Druckes (SAFER und DAVIES, 1974). Es sollte daher angenommen werden, daß eine höhere intrazelluläre Konzen-

tration an freien Wasserstoffionen durch Verminderung der intrazellulären Calciumkonzentration primär verantwortlich ist für die Abnahme des intraventrikulären Druckes bei Azidose. Als mögliche Angriffspunkte der Wasserstoffionen müssen die Verminderung der Calcium-Bereitstellung und die herabgesetzte Ansprechbarkeit des Troponinsystems auf Calcium gesehen werden. Den in der vorliegenden Arbeit bei Azidose unter Kontrollbedingungen gefundenen Abfall des Q_{O_2} um nur 25% gegenüber der Abnahme des intraventrikulären Druckes um 50% läßt sich zumindest teilweise aus einem verminderten Calcium-Austausch erklären, der indirekt durch eine Verminderung des oxidativen Stoffwechsels bedingt ist.

Durch die in der Arbeit benutzten Puffersubstanzen sollte vor allem geklärt werden, welcher dieser Puffer, die durch die erhöhte Wasserstoffionenkonzentration hervorgerufenen Veränderungen bezüglich der Mechanik der Herzen und des pH-Wertes der Effluats am vollständigsten und schnellsten aufhebt und welche Faktoren dieser unterschiedlichen Restitution zugrunde liegen.

Die in der vorliegenden Untersuchung bei einem pH-Wert des Perfusates von pH 7,4 bei Bicarbonatentzug beobachtete Abnahme der Mechanik um 70% und des pH-Wertes im venösen Effluat um 0,6 pH-Einheiten auf pH 6,8 sprechen für eine starke Verminderung der Pufferkapazität der Herzmuskelzellen unter diesen Bedingungen. Vergleichbare Ergebnisse der Auswirkungen eines Bicarbonatentzuges bei unverändertem pH-Wert im Perfusat bezüglich eines Abfalles des intraventrikulären Druckes und der Erniedrigung des pH-Wertes im Effluat wurden von anderen Autoren nach Untersuchungen an Rattenvorhöfen und Meerschweinchenherzen mitgeteilt (KO und PARADISE, 1970; MCELROY, 1958). Die bei Bicarbonatentzug beobachtete starke Verminderung der Mechanik und des pH-Wertes im Effluat läßt sich nicht auf die Verwendung vorgeschädigter Herzen zurück-

führen. Dies zeigen der über die Versuchsdauer konstante Verlauf des $P_{\max}$ von 62 mmHg, des Perfusionsdruckes als indirektes Maß des Koronarwiderstandes von 53 mmHg und des pH-Wertes des Effluates von pH 7,39. Das prozentuale Trockengewicht ergab mit 18% keinen Hinweis auf eine pathologische Wassereinlagerung.

Als Erklärung für die in den pH-Variationsversuchsreihen gemessene stärkere Wirksamkeit des Natriumbicarbonatpuffers gegenüber THAM und NaOH auf die gemessenen Parameter ist vor allem die unterschiedliche Permeationsgeschwindigkeit der Puffer durch die Zellmembran und damit die Höhe der intrazellulär, zur Abpufferung der intrazellulären Wasserstoffionen zur Verfügung stehenden Puffermoleküle in Betracht zu ziehen. Bezüglich der Diffusion von THAM ist bekannt, daß nur die nicht-ionisierte Fraktion die Zellmembran permeieren kann. Die Größe dieses Anteils ist abhängig von der Wasserstoffionenkonzentration der umgebenden Flüssigkeit und beträgt konstant bei einem pH-Wert von 6,8 10%, bei einem pH-Wert von 7,4 30% (LIGOU und NAHAS, 1960; NAHAS, 1962). Während die genannten Autoren in in-vivo Versuchen an Hunden fanden, daß sich THAM in einem größeren Volumen verteilt als es dem Extrazellulärraum entspricht und danach in die Zelle diffundieren muß, gibt es darüber bei Natriumbicarbonat unterschiedliche Befunde, je nachdem es sich um in-vitro oder in-vivo Untersuchungen handelte (BATTAGLIA et al., 1960; RIETBROCK et al., 1971). Es konnte deshalb bezüglich des Trispuffers vermutet werden, daß der intrazelluläre pH-Wert, indirekt als pH-Wert des venösen Effluates gemessen, in dem pH-Bereich 6,8 - 7,1 schwächer ansteigt als in dem Bereich 7,1 - 7,4. Die Befunde zeigten jedoch, daß der Erhöhung des extrazellulären pH-Wertes von jeweils 0,3pH-Einheiten eine gleichmäßige Zunahme des pH-Wertes des venösen Effluates um jeweils 0,18 pH-Einheiten gegenüberstand. Unter Bicarbonat-

pufferung wurde eine gleichmäßige Steigerung des pH-Wertes des Effluates von jeweils 0,33pH-Einheiten gefunden. Dies bedeutet, daß erstens die Zunahme des pH-Wertes im Effluat unter Bicarbonat in beiden pH-Stufen um 55% größer ist als unter THAM und zweitens der pH-Wert des Effluates bei Bicarbonatpufferung genau entsprechend der Zunahme des extrazellulären pH-Wertes des Perfusates ausgeglichen wurde. Für die, bezüglich der Mechanik der Herzen und den pH-Wert der Effluate nachgewiesene raschere und die Ausgangslage übertreffende Restitution bei Bicarbonatpufferung im Gegensatz zu THAM können folgende Möglichkeiten in Betracht gezogen werden: ein Faktor an der geringeren Wirkung von Tripuffer auf die Mechanik der Herzen und den pH-Wert der Effluate dürfte darin zu suchen sein, daß sich, wie in in-vivo Versuchen an Hunden gezeigt werden konnte, THAM nach 30 Minuten erst zu 50% und nach zwei Stunden zu 65% in der Gesamtkörperflüssigkeit verteilt hatte (LIGOU und NAHAS, 1960). Darüber hinaus fanden die gleichen Autoren, eine pH-Abhängigkeit der Verteilungskurve. Je azidischer die Extrazellulärflüssigkeit ist, umso kleiner ist das Verteilungsvolumen (LIGOU und NAHAS, 1960). Dabei ist zusätzlich zu berücksichtigen, daß nur maximal 30% des Tripuffers als nicht-ionisierter Anteil vorliegt, der die Zellmembran permeieren kann. Ein wesentlicher Anteil an der höheren Wirksamkeit des Bicarbonatpuffers gegenüber THAM bezüglich der Mechanik der Herzen und des pH-Wertes der Effluate könnte mit einer schnelleren Permeation von Bicarbonationen in die Zelle erklärt werden. Andererseits jedoch läßt ein Vergleich zwischen bicarbonathaltiger Tyrode (pH 7,4), begast mit Carbogen (95% O₂, 5% CO₂) und bicarbonatfreier Tyrode äquilibriert mit einem Gemisch aus 80% O₂ und 20% N₂, titriert mit Bicarbonatpuffer auf

pH 7,4 deutlich erkennen, daß die Wirkung des Bicarbonatentzuges auf die Mechanik der Herzen und den pH-Wert der Effluats durch sukzessive Bicarbonatzugabe nicht ausgeglichen werden konnte. Gleichzeitige Noradrenalininfusion vermochte, jedoch nur bei Perfusion mit bicarbonatgepufferter Tyrode die mechanischen Funktionen der Herzen bezogen auf die Absolutwerte, auf die mit carbogenbegaster Tyrode (pH 7,4) perfundierten Herzen erzielten Werten, zu steigern. Dies gilt aber nicht für den pH-Wert der Effluats.

Ein direkter Angriff von THAM und KOH und damit wahrscheinlich auch von NaOH auf die Calciumfreisetzung und -speicherung konnte nach Untersuchungen am isolierten sarkoplasmatischen Retikulum ausgeschlossen werden (NAKAMARU und SCHWARTZ, 1970). Dagegen darf es als sicher gelten, daß die verschieden starke Steigerung der Funktionsgröße der Herzen unter den Puffersubstanzen auch durch deren physio-chemischen Eigenschaften, die sich z.B. in unterschiedlichen Dissoziationskonstanten ausdrücken, mitbedingt sind. Dies würde dafür sprechen, daß die absolute Höhe der intrazellulären Wasserstoffionenkonzentration in direkter Beziehung steht zur Höhe des intraventrikulären Druckes. Eine Erklärung für die unterschiedliche Wirkung könnte darin bestehen, daß die effektive Senkung der Wasserstoffionenkonzentration zwischen den Puffern variiert.

Eine weitere Möglichkeit zur Klärung des Einflusses einer erhöhten intrazellulären Wasserstoffionenkonzentration auf den intrazellulären Calciumhaushalt bot die Untersuchung der Wirkung von Digitoxigenin und Noradrenalin auf die gemessenen Funktionsgrößen des isolierten Meerschweinchenherzens. Für die oben vermutete unmittelbare Beziehung zwischen der Wasserstoffionenkonzentration und dem Calciumhaushalt sprechen die heute von den meisten Untersuchern vertretene Meinung einer Steigerung der freien intrazellulären Calcium-

konzentration bei Gabe von Glykosiden, die auf einer erhöhten Calciumaustauschbarkeit beruht (LEE und KLAUS, 1972; KLAUS und KREBS, 1974).

Dagegen bewirken Katecholamine eine Erhöhung der Membranpermeabilität für Kationen, also letztlich über die Erhöhung des Calciumeinstromes (REUTER, 1965, 1966; CARMELIET und VERRECKE, 1969; TODA, 1969). Bezüglich der Wirkung von Digitoxin und Noradrenalin konnte unter azidotischen Stoffwechselbedingungen eine gleichsinnige Verminderung des intraventrikulären Druckes um 50% gegenüber der Ausgangslage (d.h. pH 7,4) festgestellt werden. Daraus kann geschlossen werden, daß bei erhöhter Wasserstoffionenkonzentration die Verminderung des P_{max} ausschließlich von der Menge der Wasserstoffionen in der Zelle abhängig ist und weiterhin die Bereitstellung von Calcium aus den intrazellulären Speichern als auch den transmembranären Calcium-Einstrom vermindert. Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß die Ansprechbarkeit der β -Rezeptoren vermindert ist ebenso wie die Konzentration an biologisch wirksamen Noradrenalin-Kationen.

Die vorliegenden Befunde stehen mit der Vorstellung in Einklang, daß die Auswirkungen einer metabolischen Azidose auf die gemessenen Funktionsgrößen der Herzen durch eine Störung des myocardialen Calciumhaushaltes bedingt sind. Eine komplette Korrektur ist nur dann möglich, wenn die azidotische Stoffwechsellage intrazellulär beseitigt wird.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Die Untersuchungen wurden an isolierten, isovolämisch (10 ml/min), mit Gas (80% O_2 - 20% N_2) äquibrierter Tyrodelösung perfundierten Meerschweinchenherzen durchgeführt. Die Versuchstemperatur betrug 32°C. Die Herzen wurden konstant mit biphasischen Rechteckimpulsen (180/min, Dauer 4 msec, 60 V) elektrisch gereizt. Gemessen wurde die Mechanik des Herzmuskels mittels eines linksventrikulären eingeschobenen Ballonkatheters und einem Statham 23 Db-Druckumwandler, sowie polarographisch der O_2 -Verbrauch.

1. Bei konstant gehaltenem pH von 7,4 führte Bicarbonatentzug im Perfusat zu einer Verminderung des intraventrikulären Druckes um 70% und zu einer Senkung des pH-Wertes im Effluat um 0,6 pH-Einheiten auf pH 6,8.
2. Perfusion mit bicarbonatfreier, von pH 7,4 auf 6,8 hinabtitrierte Tyrode senkte den P_{max} um 50% und den pH-Wert der Effluat von pH 6,8 auf 6,3 gegenüber den bei pH 7,4 gemessenen Ausgangswerten.
3. Die durch die Azidose hervorgerufenen Veränderungen des P_{max} und des pH-Wertes der Effluat konnten mit NaOH-, Tris- und $NaHCO_3$ -Puffer aufgehoben werden, jedoch nur bei Bicarbonatpufferung wurden die Ausgangswerte der genannten Parameter auffällig übertroffen.
4. Auch in Gegenwart von Digitoxigenin und Noradrenalin fiel der P_{max} bei Senkung des pH-Wertes von 7,4 auf 6,8 um 50% gegenüber den bei pH 7,4 gemessenen Werten ab. Der pH-Wert der Effluat wurde jeweils auf pH 6,3 vermindert.

5. Hinsichtlich der Wirkung der getesteten Puffersubstanzen bei gleichzeitiger Digitoxingabe bzw. Noradrenalininfusion konnte gezeigt werden, daß unter Bicarbonatpufferung sowohl der intraventrikuläre Druck als auch der pH-Wert der Effluats stärker anstieg als bei NaOH- und THAM-Pufferung. Dabei wurden die Meßergebnisse zu Versuchsbeginn erreicht und übertroffen. Die oben genannten Befunde bestätigen die von der Mehrzahl der Autoren vertretene Auffassung einer Verminderung der Mechanik des Herzens bei metabolischer Azidose. Als Ursache wird eine Störung des myocardialen Calciumhaushaltes diskutiert. Die unterschiedliche Wirkung der Puffersubstanzen auf die Mechanik des Herzens wird mit der unterschiedlichen Permeationsgeschwindigkeit der Puffer erklärt. Ein kompletter Ausgleich der Azidose ist aber nur dann möglich, wenn die acidotische Stoffwechsellaage intrazellulär beseitigt wird.

F. LITERATURVERZEICHNIS

BATTAGLIA, F.C., E.L. MAKOWSKI, G. MESCHIA, M.M. NIERNBERG:

The effect of THAM and sodium bicarbonate on the oxygen dissociation curve and pH-difference across the red cell.

Ped. Res. 2, 193 (1968)

CARMELIET, E. and S. BOOSTEELS:

Coupling between Cl flux and Na or K flux in cardiac Purkyne fibers.
Influence of pH. -

Arch. Inter. Physiol. Biochim. 77, 57 - 72 (1969)

CARMELIET, E. and G. VERRECKE:

Adrenaline and the plateau phase of the cardiac action potential.

Pflügers Arch. 313, 357-367 (1969)

DIEM, K. und C. LENTNER:

Wissenschaftliche Tabellen, Documenta Geigy, 7. Auflage.

Thieme Verlag, Stuttgart (1975)

DOWNING, S. E., N.S. TALNER, T.H. GARDNER:

Cardiovascular responses to metabolic acidosis.

Am. J. Physiol. 208, 237-242 (1965)

FLECKENSTEIN, A.:

Physiologie und Pharmakologie der transmembranären Natrium-,
Kalium und Calcium-Bewegungen.

Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 22, 2019-2028 (1972)

FORD, G.D., W.H. CLINE Jr., W.W. FLEMING:

Influence of lactic acidosis on cardiovascular response to sympatho-
mimetic amines.

Am. J. Physiol. 215, 1123-1129 (1968)

GOODYER, A.V.N., W.F. ECKHARDT, R. H. OSTBERG and
M.J. GOODKIND:

Effect of metabolic acidosis and alkalosis on coronary blood
flow and myocardial metabolism in the intact dog.

Am. J. Physiol. 200, 628-632 (1961)

HALPERIN, M.L., H.P. CONNORS, A.S. RELMAN, M.L. KARNOVSKY:

Factors that control the effect of pH on glycolysis in leucocytes.

J. Biol. Chem. 244, 384-390 (1969)

HARDMAN, H.H., and R.C. REYNOLDS:

An effect of pH upon epinephrine inotropic receptors in the turtle heart.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 149, 219-224 (1965)

HENSCHLER, D.:

Trispuffer als Therapeutikum.

Dtsch. med. Wschr. 88, 1328-31 (1963)

KARLSON, P.:

Kurzes Lehrbuch der Biochemie

9. überarbeitete Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974)

KLAUS, W. and K.S. LEE:

Influence of cardiac glycosides on calcium binding in muscle
subcellular components.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 166, 68-76 (1969)

KLAUS, W. und R. KREBS:

Eine verbesserte Methode zur gleichzeitigen Messung des Sauerstoffverbrauches und der mechanischen Aktivität isolierter Muskelpräparate.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. u. exp. Path. 261, 93-101 (1968)

KLAUS, W. und R. KREBS:

Kinetische Analyse der Calcium-Kompartimente im Meerschweinchenherzen unter Kontrollbedingungen und Strophanthineinwirkung.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 283, 277-293 (1974)

KO, K.-C.; and R.R. PARADISE:

Rate of depression of atrial contractility induced by citrate, bicarbonate-free medium, hydrochloric acid, and halothane.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 136, 1222-1226 (1971)

KOHLHARDT, M., K. WIRTH, G. DUDECK:

Über den Einfluß von metabolischer Alkalose und metabolischer Azidose auf die Kontraktilität des isolierten Herzens.

Pflügers Arch. 296, 352-262 (1967)

KREBS, R.:

Über den Einfluß von Digitoxigenin auf den Sauerstoffverbrauch und die Kontraktionskraft isolierter Herzmuskelpräparate.

Diss. Mainz, (1966)

KÜCHLER, G. und V. SINZ:

Zellstoffwechsel und pH-Wirkung an der Membran isolierter Froschskelettmuskeln.

Pflügers Arch. 286, 83-96 (1965)

LEE, K.S., SA.A. HONG, D.H. KANG:

Effect of cardiac glycosides on interaction of Ca^{++} with mitochondria.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 172, 180-187 (1970)

LEE, K.S., and W. KLAUS:

The subcellular basis for the mechanism of inotropic action of cardiac glycosides.
Pharmacol. Rev. 23, 193-261 (1971)

LEON, A.S.:

Myocardial metabolism and pathophysiological changes in cardiogenic shock.
Int. J. Clin. Pharmacol. 7, 142-149 (1973)

LIGOU, J.C. and G.G. NAHAS:

Comparative effects of acidosis induced by acid infusion and CO_2 accumulation.
Am. J. Physiol. 198, 1201-1206 (1960)

LÖFFELHOLZ, K. and H. SCHOLZ:

Inhibition of Mn^{++} -catalysed autooxidation of adrenaline by ascorbic acid.
Experientia 26, 637-638 (1970)

LORKOVIC, H.:

Influence of changes in pH on the mechanical activity of cardiac muscle.
Circ. Res. 19, 711-720 (1966)

MANSOUR, T.E.:

Studies on heart phosphofructokinase: purification, inhibition, and activation.

J. Biol. Chem. 238, 2285 (1963)

McELROY, W.T.Jr., A.J. GERDES, E.B. BROWN, Jr.:

Effects of CO₂, bicarbonate and pH on the performance of isolated perfused guinea pig hearts.

Am. J. Physiol. 195, 412-416 (1958)

MORKIN, E. and P.J. LaRAJA:

Biochemical studies on the regulation of myocardial contractility.

N. Engl. J. Med. 290, 445-451 (1974)

NAHAS, G.G.:

The pharmacology of tris(hydroxymethyl)aminomethan (THAM).

Pharmacol. Reviews 14, 447-472 (1962)

NAHAS, G.G. and C.L. POYART:

Effect of atrial pH alterations on metabolic activity of norepinephrine.

Am. J. Physiol. 212, 765-772 (1967)

NAKAMARU, Y. and A. SCHWARTZ:

Possible control of intracellular calcium mechanism by H⁺ : sarcoplasmatic reticulum of skeletal and cardiac muscle.

Biochem. Biophys. Res. Com. 41, 830-836 (1970)

NOACK, E., E. KÖHLER, M. MORGENSTERN:

The influence of stimulation rate, hydrogen ion concentration and drugs on Ca⁴⁵ exchange and contractility of the isolated guinea pig auricle.

Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 270, R 101 (1971)

NAYLER, W.G.:

Calcium exchange in cardiac muscle: a basic mechanism of drug action.
Am. Heart J. 73, 379-394 (1967)

OPIE, L.H.:

Metabolism of the heart in health and disease. Part I.
Am. Heart J. 76, 685-698 (1968)

PEACH, M.J., G.D. FORD, A.J. AZZARO, W.W. FLEMING:

The effect of acidosis on chronotropic responses, norepinephrine
storage and release in isolated guinea pig atria.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 172, 289-296 (1970)

REUTER, H.:

Über die Wirkung von Adrenalin auf den cellulären Ca-Umsatz des
Meerschweinchenvorhofs.
Naunyn Schmiedebergs Arch. Exp. Path. und Pharmac. 251,
401-412 (1965)

REUTER, H.:

Strom-Spannungsbeziehungen von Purkinje-Fasern bei verschiedenen
extracellulären Ca-Konzentrationen und unter Adrenalinwirkung.
Pflügers Arch. 287, 357-367 (1966)

REUTER, H.:

Exchange of calcium ion in the mammalian myocardium.
Circ. Res. 34, 599-605 (1974)

REUTER, H. und U. WOLLERT:

Über die Wirkung verschiedener sympathomimetischer Amine auf
Kontraktionskraft und Ca^{45} -Aufnahme isolierter Meerschweinchen-
vorhöfe.

Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmac. exp. Path. 258, 288-296 (1967)

RIETBROCK, I., M. GUMBEL, K.H.:

Zur Wirkung von THAM und Natriumbicarbonat auf den Intra- und Extracellulären Säure-Basenstatus.

Der Anästhesist 21, 225-229 (1972)

RIETBROCK, N., W. HERKEN, D. HENSCHLER:

Wirkung von Trispuffer (THAM) und Natriumbicarbonat auf die metabolische Azidose bei der Methanolvergiftung des Hundes.

Arch. Tox. 24, 229-234 (1969)

SACHS, L.:

Angewandte Statistik, 4. Auflage

Springer-Verlag, Berlin (1974)

SAFER, B. and R.E. DAVIES:

Effect of H^+ on physiological and biochemical function of heart.

Fed. Proc. 32, 1271 (1973)

SCHÄER, H.:

Influence of respiratory and metabolic acidosis on epinephrine inotropic effect in isolated guinea pig atria.

Pflügers Arch. 246, 296-307 (1973)

SCHÄFFER, S.W., J. SENNESH, J.R. WILLIAMSON:

Cardiac metabolism during H^+ induced heart failure.

Fed. Proc. 32, 1272 (1973)

SCHÜMMANN, H.J., J. WAGNER, D. REINHARDT:

Sensitivity changes of adrenergic β -receptors induced by alterations of the metabolic state of isolated organs.

Naunyn Schmiedebergs Arch.Pharmacol. 275, 105-113 (1972)

SCHWARTZ, A.:

Calcium metabolism.

Cardiology 57, 16-23 (1972)

SERANO, J.S., H.F. HARDMANN, J.J. BARBORIAK:

pH limits of contractility in isolated turtle heart.

Pflügers Arch. 328, 183-186 (1973)

TOBIN, R.B.:

Varying role of extracellular electrolytes in metabolic acidosis and alkalosis.

Am J. Physiol. 195, 683-692 (1958)

TODA, N.:

Effects of calcium, sodium and potassium ions on contractility of isolated atria and their response to noradrenaline.

Br.J. Pharmacol. 36, 350-367 (1969)

WANG, H.H., R.L. KATZ, G.G. NAHAS:

The effect of tris-(hydroxymethyl)-aminomethane (THAM), Na_2CO_3 , and NaHCO_3 on the dog heart.

Fed. Proc. 21, 106 (1961)

WILDENTHAL, K., D.S. MIERZARWIAK, R.W. MEYERS, J.H. MITCHELL:

Effect of acute lactic acidosis on left ventricular performance.

Am.J. Physiol. 214, 1352-1359 (1968)

WOOD, E.H., R.L. HEPPNER and S. WEIDMANN:

Inotropic effects of electric currents.

Circ. Res. 24, 409-445 (1969)

Lebenslauf

Am 6.7.1948 wurde ich Werner, Karl, Walter Taubert als Sohn des homöopath. und prakt. Arztes Dr. med. Rolf Taubert und der prakt. Ärztin Dr. med. Irmgard Taubert, geb. Pfirrmann, in Landau i.d. Pfalz geboren.

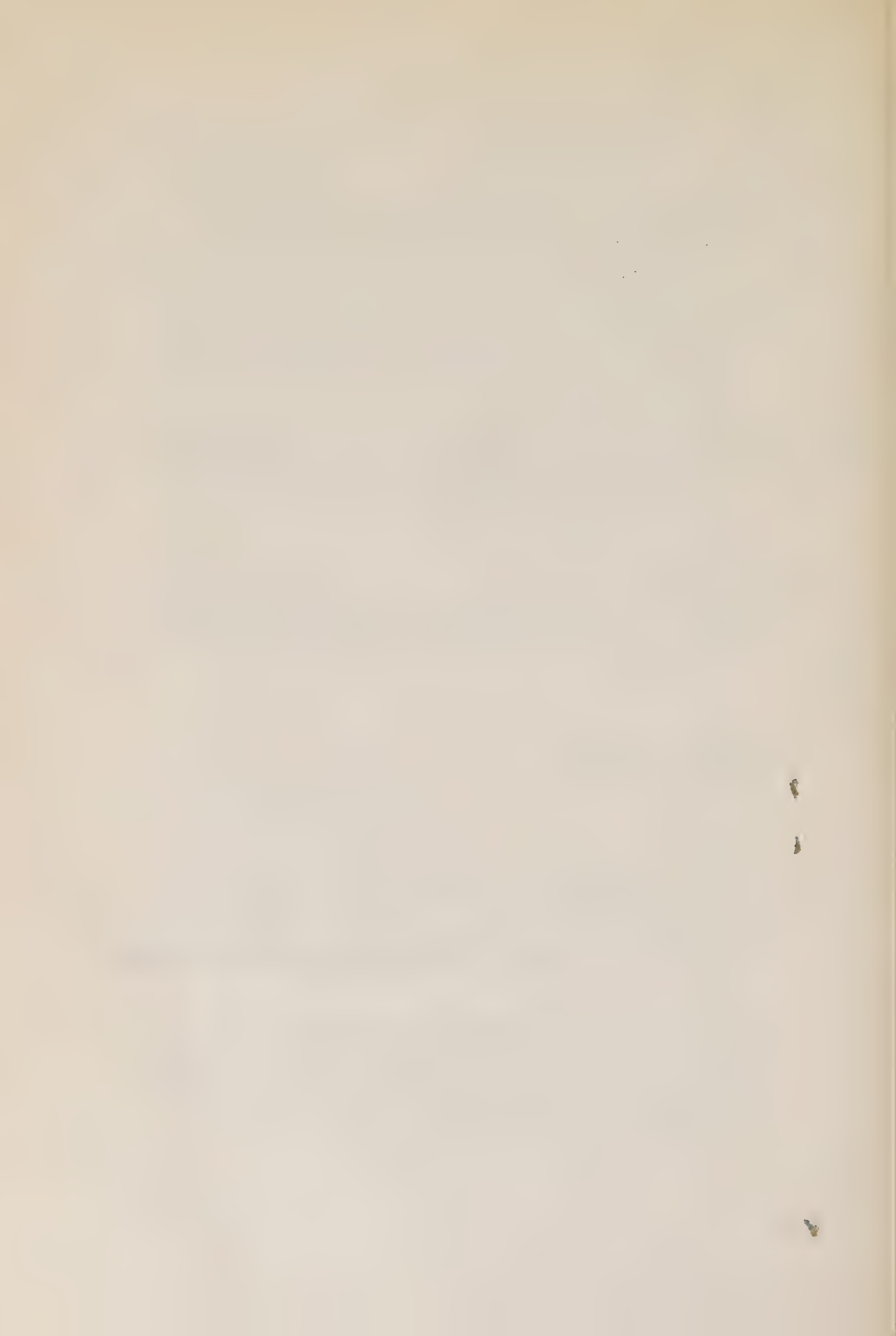
Nach Besuch der Volksschule von 1954 bis 1959 und des Staatl.-Otto-Hahn-Gymnasiums von 1959 bis 1967 in Landau i.d. Pfalz legte ich dort am 21.6.1967 die Reifeprüfung ab. Mit Beginn des Wintersemesters 1967/68 nahm ich das Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität auf, das ich an der gleichen Universität am 20.6.1973 mit der Ärztlichen Prüfung abschloß. Vom Sommersemester 1970 bis zum Wintersemester 1972/73 studierte ich an der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Mainz Anthropologie und Humangenetik. Von Juli bis September 1973 arbeitete ich als Medizinalassistent am Pharmakologischen Institut der Universität Mainz.

Im September 1973 Eheschließung mit der Arzthelferin Regina Taubert, geb. Ziemer.

Von Oktober 1973 bis Juli 1974 Fortführung des Studiums der Anthropologie und Humangenetik, daneben Studium der Allgemeinen Genetik und Biochemie an der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Mainz. Daran anschließend war ich bis Dezember 1974 als Medizinalassistent an der I. Med. Klinik der Universität Mainz tätig, danach bis April 1975 an der Chirurgischen Klinik der Städtischen Kliniken in Wiesbaden.

Die Approbation als Arzt erhielt ich am 30.4.1975.

Seit Juni 1975 Ableistung des Grundwehrdienstes als Stabsarzt der Bundeswehr. An der vorliegenden Inauguraldissertation am Pharmakologischen Institut arbeitete ich seit Anfang 1972.



Herrn Professor Dr. R. Krebs danke ich für die Überlassung
des Themas und die stetige Bereitschaft durch wertvolle
Anregungen die Durchführung der Arbeit zu fördern.
Desgleichen danke ich Ihm für die freundliche Gewährung
eines Promotionsstipendiums.

